



Approches de synthèse du tricycle ABC du FR182877.

Jacques-Alexis Funel

► To cite this version:

Jacques-Alexis Funel. Approches de synthèse du tricycle ABC du FR182877.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2004. Français. NNT: . pastel-00002300

HAL Id: pastel-00002300

<https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00002300>

Submitted on 29 Jul 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

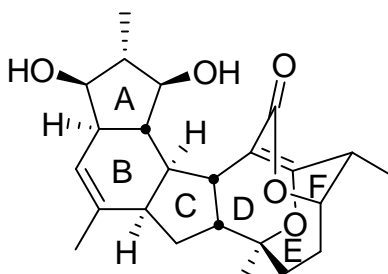
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse de Doctorat
Spécialité : Chimie Organique

présentée par
Jacques-Alexis FUNEL

pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE

Approches de synthèse
du tricycle ABC du FR182877



Soutenue le 11 octobre 2004 devant le jury composé de :

Mme Janine COSSY
M. Alexandre ALEXAKIS
M. Jacques MADDALUNO
M. Robert LETT
Mme Joëlle PRUNET

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

A ma mère,

A mon père,

A Marie-Laure,

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Synthèse Organique à l'Ecole Polytechnique, sous la direction du docteur Joëlle Prunet. Je voudrais lui exprimer ici ma profonde reconnaissance pour m'avoir guidé tout au long de ce travail en m'accordant une confiance immédiate et une autonomie réelle. Merci pour m'avoir soutenu et encouragé à chaque instant. Merci pour tout.

Je tiens également à remercier Mme le Professeur Janine Cossy, en qualité de président du jury, le docteur Robert Lett, examinateur, le docteur Jacques Maddaluno et le Professeur Alexandre Alexakis, en tant que rapporteurs, pour m'avoir fait l'honneur de bien vouloir consacrer un temps précieux à l'examen de ce volumineux manuscrit.

Je remercie également le professeur Samir Zard, directeur du laboratoire de Synthèse Organique pour avoir rendu possible la réalisation de cette entreprise de synthèse totale.

Une grande partie de ce travail n'aurait pu progresser sans l'aide précieuse du docteur Louis Ricard au laboratoire DCPH à l'Ecole Polytechnique pour la détermination des structures aux rayons X ni celle du docteur Pascal Le Floch, dans ce même laboratoire, pour les calculs complexes de modélisation. Je les en remercie chaleureusement.

Mes remerciements s'adressent également à la Délégation Générale pour l'Armement pour le financement de ce travail.

Je tiens également à remercier tout particulièrement le docteur Laurence Grimaud pour m'avoir suivi, depuis les premiers stages de laboratoire à l'ENSTA il y a cinq ans jusqu'à la dernière répétition quelques jours avant la soutenance. Merci pour tes nombreux conseils, ton aide inestimable, ce « coaching » si précieux. De sous-scarabillou en colle de chimie en classe prépa me voici devenu Dr. Scarabillou et si j'osais, je dirais même Petit Scarabée ☺ Merci mille fois.

Merci également au docteur Laurent Elkaïm à l'ENSTA pour m'avoir suivi également tout au long de ce travail. Sans vos conseils toujours avisés, je ne pourrais écrire aujourd'hui ces quelques lignes.

Merci aussi à Brigitte Oisline, secrétaire-gestionnaire du laboratoire. Merci pour ton efficacité à toute épreuve, ta réactivité inégalée, ton organisation sans faille comme ta disponibilité constante.

Grégori, merci pour ton aide et ton écoute. Merci pour ton honnêteté, ta droiture et ta profonde bonté qui sont pour moi un exemple.

Stéphanie, merci de m'avoir soutenu tout au long de ces années. Merci de m'avoir supporté, d'avoir été aussi disponible, aussi dévouée et toujours à l'écoute. Merci pour tes encouragements constants, ta compréhension et ton soutien si précieux.

Frédérique, merci pour ton soutien sans faille.

Je remercie enfin tous les étudiants du laboratoire DCSO. Que toute ma reconnaissance leur soit ici témoignée. Bon courage à vous tous et bonne route ! (le 4 novembre 2004)

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I : LE FR182877 : UN NOUVEL AGENT ANTIMITOTIQUE NATUREL	11
I. PRESENTATION DU FR182877.....	11
A. UN NOUVEL AGENT ANTIMITOTIQUE.....	11
1. <i>Isolement</i>	11
2. <i>Propriétés biologiques</i>	12
3. <i>Les agents stabilisant les microtubules</i>	12
4. <i>Eléments structuraux</i>	15
B. REACTIVITE DU FR182877	16
II. SYNTHESSES TOTALES PAR SORENSEN ET EVANS	19
A. DOUBLE CYCLOADDITION EN TANDEM : UNE APPROCHE BIOMIMETIQUE	20
1. <i>Approche de Sorensen</i>	20
2. <i>FR182877 et acide hexacyclinique : deux produits naturels proches</i>	21
3. <i>Une stratégie applicable à d'autres produits naturels</i>	22
B. STRATEGIES SYNTHETIQUES	25
1. <i>Synthèse de Sorensen</i>	25
a) Synthèse des précurseurs de macrocyclisation.....	26
b) Assemblage du macrocycle et cyclisation tandem	28
2. <i>Synthèse d'Evans</i>	30
a) Rétrosynthèse.....	31
b) Synthèse du précurseur du macrocycle	32
c) Cycloaddition transannulaire et fin de la synthèse	33
III. AUTRES APPROCHES SYNTHETIQUES	36
A. APPROCHES DE SYNTHÈSE DU TRICYCLE ABC	36
1. <i>Approche de Roush</i>	36
2. <i>Approche de Nakada et Suzuki</i>	38
3. <i>Approche de Clarke</i>	40
4. <i>Approche de Lett et Montel</i>	42
B. VOIES DE SYNTHÈSE DU TRICYCLE DEF DU FR182877	44
1. <i>Approche d'Armstrong</i>	44
2. <i>Approche de Clarke</i>	46
C. APPROCHE INTERMOLECULAIRE DE BANWELL	49
IV. RETROSYNTHÈSE DU FR182877.....	53
A. RETROSYNTHÈSE GLOBALE	53
B. RETROSYNTHÈSE DU TRICYCLE ABC	54
CHAPITRE II : LA REACTION DE METATHÈSE ENE-YNE : BIBLIOGRAPHIE	59
I. LA METATHÈSE ENE-YNE : GENERALITES	61
1. <i>Les catalyseurs de 1^{ère} génération</i>	62
2. <i>Les catalyseurs de 2^{ème} génération</i>	63
II. LA METATHÈSE ENE-YNE INTRAMOLECULAIRE	64
A. CARACTERISTIQUES GENERALES : SYNTHÈSE DE CYCLES A 5 ET 6 CHAINONS.....	64
1. <i>Premier exemple par Mori</i>	64
2. <i>Influence de la substitution</i>	65
3. <i>Mécanisme couramment proposé</i>	67
4. <i>Etude comparative métathèse ène-ène / ène-yne</i>	69
5. <i>Eléments de spectroscopie RMN</i>	70
6. <i>Rôle de l'éthylène</i>	72
B. SYNTHÈSE DE CYCLE DE TAILLE MOYENNE PAR METATHÈSE ENE-YNE	73
III. LA METATHÈSE ENE-YNE INTERMOLECULAIRE ET SEQUENCES TANDEM.....	75
A. VERSION INTERMOLECULAIRE	75

B.	REACTIONS TANDEM	76
1.	<i>Travaux précurseurs de Grubbs</i>	77
2.	<i>Applications à la construction de systèmes polycycliques</i>	77
3.	<i>Réactions tandem métathèse ène-yne / Diels-Alder</i>	80
IV.	METATHESE ENE-YNE : APPLICATION EN SYNTHESE TOTALE	83
A.	SYNTHESE DE LA LONGITHORONE A PAR SHAIR	83
B.	SYNTHESE DE L'EROGORGIAENE PAR HOVEYDA	84
	CONCLUSION	85
	CHAPITRE III : ETUDE DE L'ETAPE CLE DE METATHESE ENE-YNE	89
I.	SYNTHESE DES PRECURSEURS DE METATHESE	89
A.	SYNTHESE ASYMETRIQUE DE L'ENYNE (+)-6	89
B.	SYNTHESE DE L'OLEFINE MESO (+ -)-16	92
II.	ETUDE DE LA REACTION DE METATHESE	94
A.	ACCES A DES CYCLOPENTENES FONCTIONNALISES	94
1.	<i>Métathèse ène-ène</i>	94
B.	SYNTHESE DE DIENES SEMI-CYCLIQUES PAR METATHESE ENE-YNE	95
1.	<i>Echec des premières tentatives</i>	95
2.	<i>Apport décisif des travaux de Lièvre</i>	95
3.	<i>Un premier succès</i>	97
4.	<i>Optimisation des conditions réactionnelles</i>	97
III.	COMPARAISON METATHESE ENE-ENE / ENE-YNE	99
A.	SYNTHESE DE CYCLOPENTENES MESO	99
B.	SYNTHESE DE COMPOSES SANS METHYLE	101
C.	RESULTATS ET ELEMENTS DE COMPARAISON.....	103
D.	SYNTHESE D'ENONES ET D'YNONES PAR METATHESE	104
E.	SYNTHESE ET REACTIVITE D'ENYNES PROTEGEES PAR UN GROUPEMENT CYCLIQUE	106
	CONCLUSION	110
	CHAPITRE IV : ETUDE DE LA CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER	113
	INTRODUCTION	113
I.	SYNTHESE ET REACTIVITE DE COMPOSES MODELES	113
A.	SYNTHESE DU DIENE MODELE DU CYCLE A	113
B.	SYNTHESE DU DIENOPHILE 58	117
C.	PREMIERS ESSAIS DE CYCLOADDITION.....	119
1.	<i>Echec en conditions acide de Lewis ou thermiques</i>	119
2.	<i>Réactivité vis-à-vis de diénophiles activés</i>	120
D.	ACTIVATION DES DEUX PARTENAIRES DE CYCLOADDITION	121
1.	<i>Activation du diénophile 58</i>	121
a)	Rôle du Brome : précédents	121
b)	Synthèse de l'énone 61	122
c)	Un résultat encourageant.....	124
2.	<i>Activation du diène</i>	125
a)	Synthèse d'un diène enrichi en position 3 et 4	125
b)	Réactivité des diènes enrichis	126
II.	ETUDE METHODOLOGIQUE	127
A.	UN RESULTAT INATTENDU.....	127
1.	<i>Activation concomitante des deux partenaires de cycloaddition</i>	127
2.	<i>Présence d'un produit d'aromatisation</i>	128
3.	<i>Détermination partielle de la structure de 67</i>	129
B.	ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : DIENES SEMI-CYCLIQUES ET SELECTIVITE FACIALE DANS LES REACTIONS DE DIELS-ALDER.....	132
1.	<i>Diènes semi-cycliques carbonés</i>	133
a)	Travaux d'Overman	133

b)	Travaux de Franck	136
c)	Applications en synthèse.....	138
2.	<i>Diènes semi-cycliques portant un hétéroatome</i>	140
C.	RETOUR AU CAS ETUDIE	142
1.	<i>Détermination structurale complète</i>	142
2.	<i>Influence des groupes protecteurs</i>	144
3.	<i>Etude de solvant</i>	150
D.	REPRISE DU CAS DECRIT PAR OVERMAN	151
1.	<i>Premiers résultats</i>	151
2.	<i>Avec les diènes obtenus par métathèse</i>	153
3.	<i>Influence du OMe</i>	154
4.	<i>Calculs Ab Initio (P. Le Floch)</i>	158
5.	<i>Introduction de groupements protecteurs cycliques</i>	160
a)	Principe général	160
b)	Introduction d'un groupement silylène	160
(1)	Synthèse d'un vinyl bromé précurseur.....	161
(2)	Adoption d'une stratégie éprouvée	163
(3)	Stratégies de synthèse du diène activé 91	166
E.	ROLE DU BROME	170
1.	<i>En présence du diène 66</i>	170
2.	<i>Synthèse d'un composé modèle</i>	171
3.	<i>Influence du seul atome de brome</i>	174
a)	Système de type cyclopenténone bromée.....	174
4.	<i>Calculs Ab Initio (P. Le Floch)</i>	176
a)	Effet des hautes pressions	179
b)	En présence de Br-N-phénylmaléimide.....	180
CONCLUSION		185
SECONDE RETROSYNTHESE DU FR182877 :		189
CHAPITRE V : SECONDE RETROSYNTHESE DU FR182877 : ADDITION DE MICHAEL		191
INTRODUCTION		191
I. SECONDE RETROSYNTHESE DU FR182877 : DOUBLE ADDITION DE MICHAEL		191
A.	ROLE STEREORIENTEUR D'UN SYSTEME TRICYCLIQUE PONTE.....	192
1.	<i>Précédents</i>	192
2.	<i>Premiers essais d'addition conjuguée</i>	194
B.	PIEGEAGE DE L'ENOLATE INTERMEDIAIRE.....	196
1.	<i>Une stratégie courante dans la synthèse des prostaglandines</i>	196
2.	<i>Essais de couplage</i>	198
3.	<i>Nécessaire activation de l'accepteur de Michael</i>	200
	Introduction d'un groupe ester	200
	Etude structurale des adduits-1,4.....	201
II. ADDITION DE MICHAEL SUR UN CYCLE A FONCTIONNALISE		205
A.	PRECEDENTS BIBLIOGRAPHIQUES	205
B.	SYNTHESE DE L'ACCEPTEUR ACTIVE 133 EN SERIE RACEMIQUE	209
1.	<i>Approche de Yakuda et Ikeda</i>	209
2.	<i>Reprise de travaux déjà effectués</i>	210
3.	<i>Addition de Michael : résultats</i>	213
	En l'absence de pont.....	213
a)	En présence du pont	215
III. SYNTHESE EN SERIE OPTIQUEMENT ACTIVE		219
A.	SYNTHESE DE L'ENONE (-)-58.....	220
B.	ACCES A L'ENONE ACTIVEE (+)-49	224
C.	FIN DE LA SYNTHESE DES PRECURSEURS ENANTIOPURS ET ADDITION-1,4.....	229
D.	INFLUENCE DU GROUPE ACTIVANT	231
1.	<i>Introduction du groupe furanyle</i>	231
2.	<i>Introduction du groupe vinyle</i>	233
E.	CE QU'IL RESTE A ACCOMPLIR	235

CONCLUSION ET PERSPECTIVES	238
IV. ANNEXE 1	244
V. ANNEXE 2	246
ETUDES PROSPECTIVES	246
A. VOIE BAYLIS-HILLMAN	246
B. VOIE CARBONYLATION	247
C. VOIE C-ALKYLATION D'UN ENOLATE	248
D. VOIE PHSETMS	249
CHAPITRE VI : METATHESE DOMINO POUR LA CONSTRUCTION DE SYSTEMES TRICYCLIQUES.....	257
INTRODUCTION.....	257
I. PRECEDENTS DANS LA LITTERATURE	258
A. METATHESES DOMINO : TRAVAUX PRECURSEURS	258
1. <i>Approche de Grubbs</i>	258
2. <i>Travaux de Snapper</i>	260
3. <i>Travaux de Hoveyda et Schrock</i>	261
B. OUVERTURES DE SYSTEMES BICYCLIQUES.....	261
1. <i>Systèmes bicycliques carbonés par Blechert</i>	261
2. <i>Approches de Hagiwara</i>	262
3. <i>Systèmes bicycliques oxygénés et azotés par Arjona et Plumet</i>	263
II. CONSTRUCTION DE SYSTEMES TRICYCLIQUES ISSUS DE PRECURSEURS ENDO	264
A. PREMIERE TENTATIVE : SYSTEME 5-5-5	264
B. SEQUENCE TANDEM SOUS ATMOSPHERE D'ETHYLENE	266
1. <i>Construction de systèmes 5-5-6</i>	266
a) Synthèse du précurseur ponté.....	266
b) Mise en place de la réaction tandem	267
c) Exemple de produits naturels tricycliques.....	268
2. <i>Construction de systèmes 5-5-7</i>	269
3. <i>Construction de systèmes 5-5-n (n > 7)</i>	271
a) Système 5-5-8 : tentative de cyclisation.....	271
b) Système 5.5.9 : préparation du précurseur et tentative de cyclisation	273
C. AUTRES SEQUENCES TANDEM AVEC DIVERS PARTENAIRES DE METATHESE CROISEE	274
a) En présence d'allyltriméthylsilane	274
b) Autres accepteurs de métathèse croisée	277
D. MECANISME DE LA SEQUENCE DOMINO	279
III. EXTENSIONS DE LA SEQUENCE DOMINO	283
A. A PARTIR DE PRECURSEURS EXO	283
1. <i>Synthèse des dérivés exo pontés</i>	283
2. <i>Tentative d'ouverture-cyclisation des adduits exo</i>	285
B. CONSTRUCTION DE SYSTEMES 6-5-N ET 5-6-N	286
1. <i>Accès aux tricycles de type 6-5-n</i>	286
a) Approches de Phillips	287
b) Synthèse des précurseurs	288
c) Echec de l'ouverture du système ponté.....	289
2. <i>Accès au tricycle 5-6-n</i>	292
a) Tentative de synthèse de l'énone <i>exo</i> 194.....	292
b) Approches pour la synthèse de l'énone <i>endo</i> 194	293
C. SEQUENCE TANDEM A PARTIR D'ADDUITS 1-2	298
1. <i>Synthèse des précurseurs et tentatives de protection</i>	298
2. <i>Tentative d'ouverture-cyclisation</i>	299
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	304
PARTIE EXPERIMENTALE	313

Avant-Propos

Ce manuscrit présente les travaux effectués à l'Ecole Polytechnique (novembre 2001-septembre 2004) sous la direction du Dr. Joëlle Prunet dans le laboratoire de Synthèse Organique dirigé par le Pr. Samir Zard. Il détaille plusieurs approches de synthèse du tricycle ABC du FR182877, un nouvel agent antimétabolique naturel découvert en 1998.

Après avoir présenté le FR182877 ainsi que les différentes approches de la littérature en vue de sa synthèse totale, la rétrosynthèse envisagée pour construire le système tricyclique ABC selon une stratégie impliquant une réaction de Diels-Alder intermoléculaire et une réaction de métathèse ène-yne sera détaillée (**Chapitre I**). La réaction de métathèse ène-yne fera ensuite l'objet d'une étude bibliographique (**Chapitre II**) puis sa mise en place dans le contexte d'une approche de synthèse du cycle A du FR182877 sera décrite (**Chapitre III**). Le chapitre suivant (**Chapitre IV**) concerne la seconde étape-clé du schéma rétrosynthétique : la réaction de Diels-Alder intermoléculaire et se concentre sur une étude méthodologique réalisée dans le but de comprendre l'origine d'une sélectivité inattendue dans l'étape de cycloaddition. Le **chapitre V** expose les résultats obtenus dans le contexte d'une seconde rétrosynthèse du FR182877 fondée sur une réaction d'addition conjuguée de Michael. Enfin, dans la continuité de ces travaux, un accès rapide et original à des systèmes tricycliques fonctionnalisés fondé sur une succession de réactions de métathèse en tandem a été développé et sera exposé dans le dernier chapitre (**Chapitre VI**). Les protocoles expérimentaux ainsi que la description des produits synthétisés seront présentés dans la **partie expérimentale**, rédigée en anglais.

Ce travail a fait l'objet de deux publications :

Domino Metathesis Reactions for the Synthesis of Fused Tricyclic Frameworks

Jacques-Alexis Funel* and Joëlle Prunet, *Synlett*, sous presse.

Enyne vs Diene RCM in the Synthesis of Cyclopentene Derivatives toward the A Ring of FR182877 Jacques-Alexis Funel and Joëlle Prunet*, *J. Org. Chem* **2004**, 69, 4555-4558.

Note : Les composés énoncés dans l'exposé des résultats sont numérotés en chiffres arabes et gras (ex : **19**); ils sont en plus soulignés lorsque ceux-ci sont décrits dans la partie expérimentale (ex : **23**).

Liste des abréviations

Composés ou groupes chimiques

AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
Ac	Acétate
AIBN	2,2'-Azobisisobutyronitrile
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Bn	Benzyle
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
Bu	Butyle
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyle
Cy	Cyclohexyle
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DCE	1,2-Dichloroéthane
DEAD	Diéthyl azodicarboxylate
Dibal-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
HMPA	Hexaméthylphosphorotriamide
IBX	Acide <i>o</i> -iodoxybenzoïque
Imid.	Imidazole
LAH	Hydruure double d'aluminium et de lithium
LDA	Diisopropyl amidure de lithium
Lut.	Lutidine
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>meta</i> -chloroperbenzoïque
NMO	Oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -méthylpyrrolidone
PhH	Benzène
<i>i</i> -Pr	isopropyle
Pyr.	Pyridine
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAI	Iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TEA	Triéthylamine
TES	Triéthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TIPS	Triisopropylsilyle
Tf	Trifluorométhanesulfonyl
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
TPAP	Perruthénate de tétra- <i>n</i> -propylammonium
Ts	Tosyle
TsOH	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique

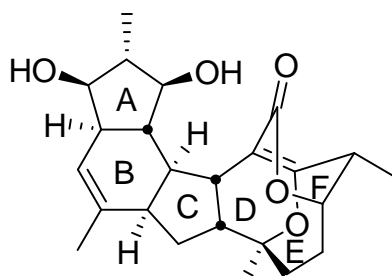
Autres abréviations

°C	Degré Celsius
Ar	Argon
Cat.	Catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
COSY	CORrelated SpectroscopY
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
equiv.	Equivalent
ee	Excès énantiomérique
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse
HETCOR	HETeronuclear shift CORrelation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
IR	Infrarouge
Jmod	J-Modulated Echo Technique
min	Minute
mol,mmol	Mole, millimole
NOESY	Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY
NOE diff	1D NOE difference
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Program for Crystal Structure Illustration
nOe	Effet Overhauser nucléaire
Nu	Nucléophile
ppm	Partie par millions
Rf	Rapport frontal
RCM	Ring-Closing Metathesis
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RX	Rayons X
TA	Température ambiante
UV	Ultraviolet

CHAPITRE I

Le FR182877 :

Un nouvel agent antimitotique naturel



Chapitre I : Le FR182877 : un nouvel agent antimitotique naturel

I. Présentation du FR182877

A. Un nouvel agent antimitotique

1. Isolement

Le FR182877 a été isolé en 1998 par des scientifiques du laboratoire pharmaceutique japonais Fujisawa au cours d'un programme de criblage de nouveaux agents antimitotiques d'origine microbienne¹ (Schéma 1).

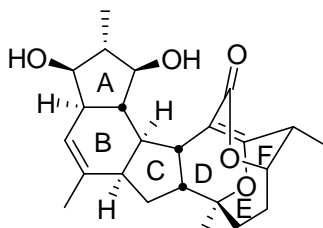


Schéma 1 : Structure du (-)-FR182877

C'est en observant les modifications morphologiques induites au niveau des cellules de foie chez le hamster suite à l'exposition à divers agents d'origine microbienne qu'une substance active a pu être isolée à partir de la fermentation de la souche de champignons *Streptomyces* n°9885.² Après purification et élucidation de la structure, l'entité chimique identifiée a tout d'abord été nommée WS 9885B avant de recevoir le nom de code FR182877 à la suite de la publication de trois articles successifs décrivant la taxonomie et la fermentation du champignon, l'extraction et les propriétés chimiques, physiques et biologiques³ du produit naturel, son mécanisme d'action⁴ ainsi que la détermination de sa structure.⁵

Alors que la concentration du FR182877, produit dans les lots de fermentation, peut atteindre quelque 150 µg/mL, le mode opératoire publié ne décrit que l'isolation de 238 mg de produit naturel sous la forme d'un solide blanc à partir d'un lot de 100L de culture.

¹ Muramatsu, H.; Miyauchi, M.; Sato, B.; Yoshimura, S. 40th Symposium on the Chemistry of Natural Products; Fukuoka, Japan **1998**, p 487.

² Champignon isolé dans un échantillon de sol de la région de Tokushima (port dans l'île de Skikoku) au Japon.

³ Sato, B.; Muramatsu, H.; Hori, M.; Hashimoto, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, 53, 123-130.

⁴ Sato, B.; Nakajima, H.; Hori, Y.; Hino, M.; Hashimoto, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, 53, 204-206.

⁵ Yoshimura, S.; Sato, B.; Kinoshita, T.; Takase, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, 53, 615-622.

2. Propriétés biologiques

Sur un échantillon de six lignées cancéreuses humaines, la cytotoxicité du FR182877 (évaluée par la mesure du CI50⁶) varie de 21 à 73 ng/mL. Les modifications morphologiques induites au niveau des cellules de hamster sont similaires à celles provoquées par le taxol ou la vincristine. Une étude *in vivo* a par ailleurs montré que l'administration de ce composé prolonge l'espérance de vie des souris atteintes de tumeur et inhibe la croissance de tumeurs implantées chez la souris selon un profil dépendant de la concentration. Ce composé ne présente cependant pas d'activité antibiotique.

Une étude détaillée du mécanisme d'action a permis de démontrer la capacité du FR182877 à interrompre la division cellulaire en phase de mitose sur une population de cellules cancéreuses du poumon chez l'homme (de type HT-29). La concentration nécessaire pour induire un tel blocage de la division cellulaire est cependant six fois plus importante que pour le taxol comme le confirme la valeur des CI50 : 73 ng/mL pour le FR182877 contre 12 ng/mL pour le taxol. Au niveau biochimique, il stimule *in vitro* la polymérisation des microtubules avec une efficacité comparable à celle du taxol⁷ à des concentrations toutefois supérieures d'un facteur 5 à 10.

3. Les agents stabilisant les microtubules

Les microtubules, élaborées suite à la polymérisation de la tubuline, une protéine de type hétérodimérique, sont omniprésentes dans la cellule. Elles s'organisent en un réseau complexe pour former le cytosquelette et sont impliquées dans le mécanisme de mitose. Nombreux sont les produits naturels capables d'interagir avec les microtubules qui ont été découverts durant ces quinze dernières années. Ils sont dès lors susceptibles d'induire la mort cellulaire par apoptose suite à une interruption de la division cellulaire. Les tissus tumoraux présentant une croissance rapide, ils constituent une cible de choix compte tenu des nombreuses divisions cellulaires dont ils sont le siège.

⁶ Concentration *in vitro* nécessaire en produit actif pour observer une inhibition de 50% de la croissance des cellules.

⁷ Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325-2327. Pour un résumé des différentes synthèses totales du taxol et des approches diverses, on pourra consulter : Fermeture du cycle B du taxol par métathèse, Bourgeois, D.; *Thèse de Doctorat*, Ecole Polytechnique, **2000**.

Parmi ces composés qui ont la capacité d'inhiber la division cellulaire en perturbant la polymérisation de la tubuline lors de la formation des microtubules, on peut citer à titre d'exemple les alcaloïdes de type *Vinca*, la colchicine,⁸ la podophyllotoxine,⁹ les combretastatines¹⁰ ou bien les cryptophycines^{11,12} (Schéma 2).

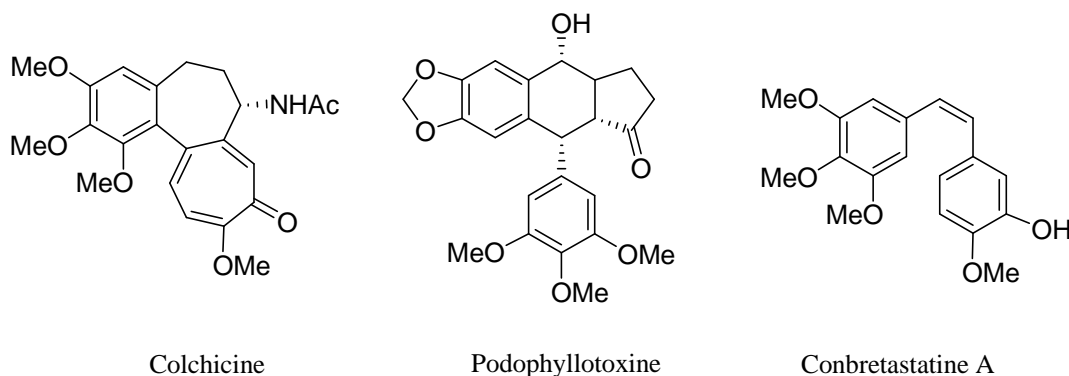


Schéma 2 : Agents inhibant la formation des tubulines

Un second groupe de métabolites secondaires présentent au contraire la propriété de stabiliser la forme polymérisée de la tubuline, empoisonnant ainsi la formation du fusion de division. Outre le taxol, c'est le cas d'un ensemble de composés naturels découverts récemment¹³ comme le discodermolide,¹⁴ les épothilones,¹⁵ les sarcodictyines et l'eleutherobine,¹⁶ le laulimalide,¹⁷ la dictyostatine A,¹⁸ un métabolite extrait de *Garcinia pyrifera*¹⁹ et le FR182877 l'un des derniers découverts (Schéma 3).

⁸ Bagnato, J. D.; Eilers, A. L.; Horton, R. A.; Grissom, C. B. *J. Org. Chem.* **2004**, sous presse.

⁹ Reynolds, A. J.; Scott, A. J.; Turner, C. I.; Sherburn, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12108-12109.

¹⁰ Bailly, C.; Bal, C.; Barbier, P.; Combes, S.; Finet, J. P.; Hildebrand, M. P.; Peyrot, V.; Wattez, N. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5437-5444.

¹¹ Ghosh, A. K.; Bischoff, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1573-1575.

¹² A ces exemples notables, on peut ajouter les composés de la famille de l'Ottelione A récemment découverts en 1996 et 1998 : Araki, H.; Inoue, M.; Katoh, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3903-3906 et références citées.

¹³ Myles, D. C.; Emerging Microtubule Stabilizing Agents for Cancer Chemotherapy in *Annual Reports in Medicinal Chemistry* **2002**, Vol. 37, Ed. Doherty, A. M.; 125-132.

¹⁴ Isolement : Gunasekera, S. P.; Gunasekera, M.; Longley, P. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *55*, 4830-4833.

Approches synthétiques :

Smith III, A. B.; Freeze, S.; Brouard, I.; Hirose, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4405-4408 et références citées.

Mickel et al. *Org. Process. Res. Dev.* **2004**, *8*, 101-106 et les quatre articles suivants.

¹⁵ Isolement : Höfle, G.; Irschik, H.; Reichenbach, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *108*, 1671-1673.

Approches synthétiques :

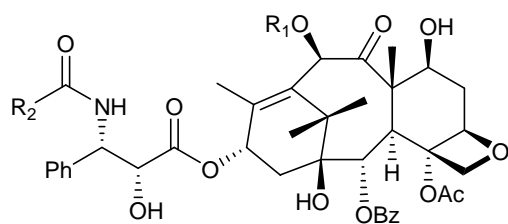
Nicolaou, K. C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 2014-2045.

Svas, B.; Lin, H.; Njardarsou, J. T.; Chappell, M. D.; Chou, T. C.; Guan, Y.; Tong, W. P.; He, L.; Horwitz, S. B.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9825-9832 et références citées.

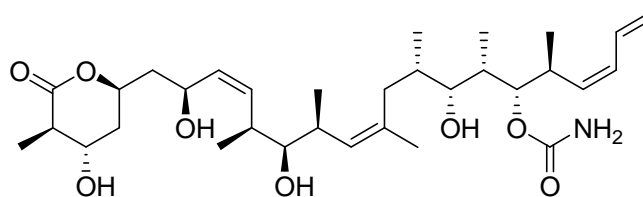
¹⁶ Isolement : Nakao, Y.; Yoshida, S.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 524-527 et références citées.

Approches synthétiques : Winkler, J. D.; Quinn, K. J.; Hiscock, S. D.; McLaughlin, E. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1805-1808 et références citées.

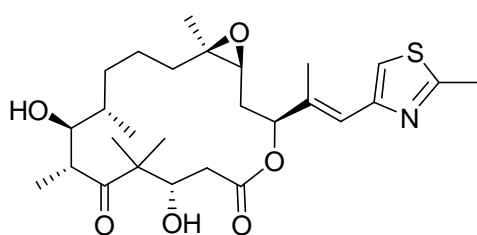
¹⁷ Isolement sous le nom de fijanolide : Quinoa, E.; Kakou, Y.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3642-3644. Corley, D. G.; Herb, R.; Moore, R. E.; Schewer, P. J.; Paul, V. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3644-3646.



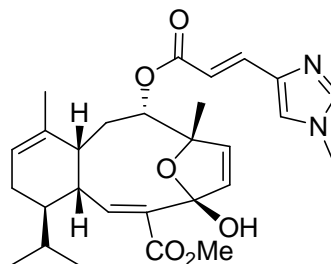
Taxol $R_1 = \text{Ac}, R_2 = \text{Ph}$
Taxotère $R_1 = \text{H}, R_2 = t\text{-BuO}$



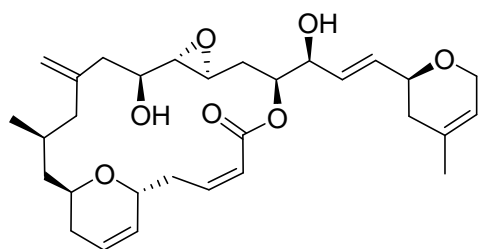
Discodermolide



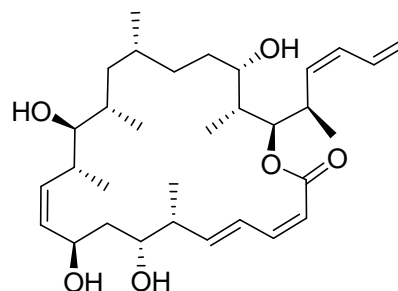
Epothilone B



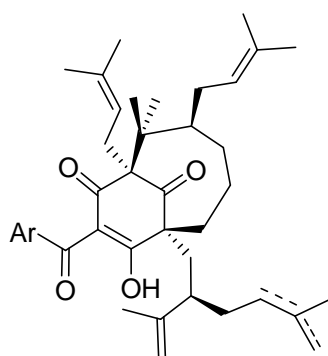
Sarcodictyine A



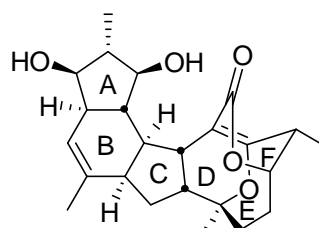
Laulimalide



Dictyostatine A



extrait de *Garcinia pyrifera*



FR182877

Schéma 3 : Antimitotiques naturels stabilisant les microtubules

Approches synthétiques : Wender, P. A.; Hedge, S. G.; Hubbard, R. D.; Zhang, L.; Mooberry, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3507-3509 et références citées.

¹⁸ Isolement : Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; GaO, F.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M. *Chem. Commun.* **1994**, 1111-1112.

Approches synthétiques : Paterson, I.; Britton, R.; Delgado, O.; Meyer, A.; Poullenc, K. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2-6.

¹⁹ Roux, D.; Hadi, H. A.; Thoret, S.; Guénard, D.; Thoison, O.; Pais, M.; Sévenet, T. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1070-1076.

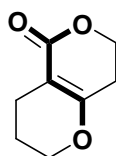
La découverte de ces composés a conduit au développement d'une nouvelle classe d'agents thérapeutiques. La vinblastine et la vincristine (déstabilisation des microtubules), le taxol et le taxotère (stabilisation des microtubules) sont les représentants les plus emblématiques de ce type de composés.²⁰ Ils constituent aujourd'hui un traitement de référence en chimiothérapie anticancéreuse.²¹

Selon l'équipe à l'origine de sa découverte, les caractéristiques du FR182877 font de ce composé récemment identifié le premier représentant d'une nouvelle classe d'agents capables de stabiliser les microtubules. Il constitue à ce titre un candidat potentiel pour le développement d'un nouvel agent thérapeutique employé dans la lutte contre le cancer.

4. Eléments structuraux

La structure et la stéréochimie relative du FR182877 ont été déterminées par analyse des données RMN et études cristallographiques de dérivés.²² La stéréochimie absolue, déduite de la méthode de Mosher, a été décrite dans un premier temps comme opposée à celle représentée (Schéma 1, Schéma 3). Celle-ci a été finalement révisée par les mêmes auteurs et confirmée à l'issue des synthèses totales postérieures. Le FR182877 présente douze centres asymétriques. Une sous-unité tricyclique [6-6-7] de type cage incorporant par ailleurs une double liaison tétrasubstituée pontée, partie intégrante d'un système de type carbonate vinylogue contribue à la singularité de ce composé.

Compte tenu de la difficulté à identifier un tel enchaînement, plusieurs représentations de ce produit naturel (Schéma 5) peuvent être proposées pour mettre en évidence le motif α -alkylidène- β -céto- δ -lactone ou tétrahydropyranopyranone (Schéma 4).



Motif α -alkylidène- β -céto- δ -lactone

Schéma 4 : Motif tétrahydropyranopyranone présent dans le FR182877

²⁰ Pour une revue récente des agents actifs sur la tubuline : Cragg, G. M.; Newman, D. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 232-244.

²¹ Taxol (Bristol-Myers Squibb) et Taxotère (Aventis) dépassent aujourd'hui le milliard de dollars de chiffre d'affaire annuel.

²² Cf note 5.

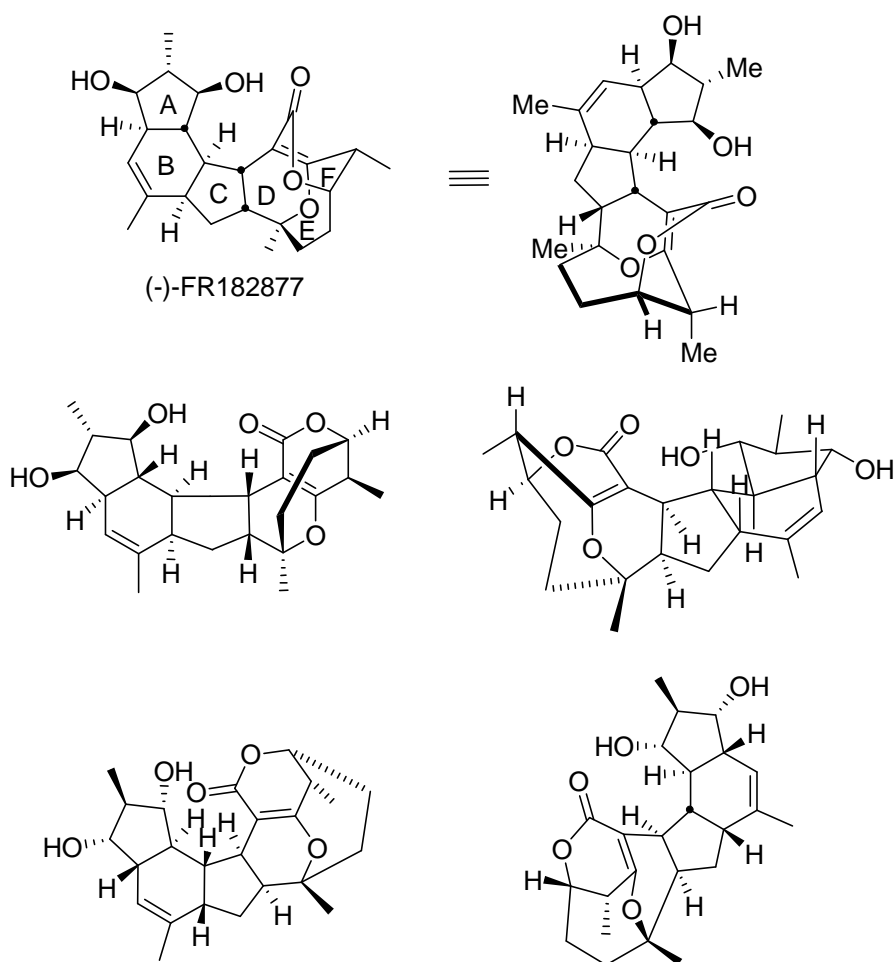


Schéma 5 : Différentes représentations de la structure du FR182877

B. Réactivité du FR182877

L'exceptionnelle réactivité de la double liaison pontée est illustrée par le fait que celle-ci réagit selon le mode d'une addition conjuguée avec des amines primaires ou secondaires en conditions neutres ou des alcools en conditions basiques²³ (Schéma 6).

²³ Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5393-5407.

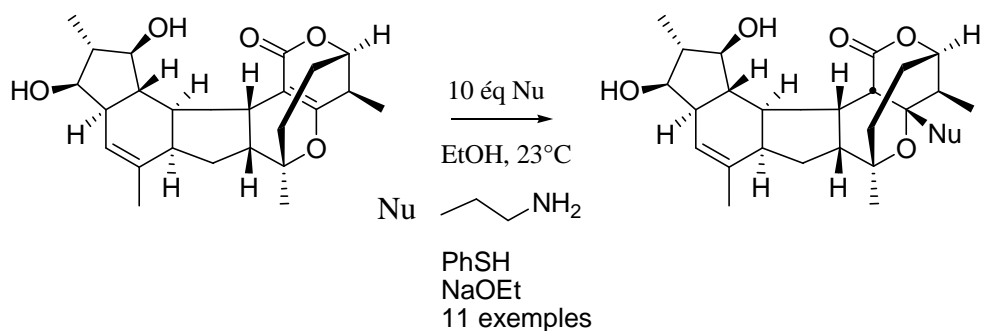


Schéma 6 : Additions nucléophiles sur le motif conjugué du FR182877

Cette oléfine pontée est également sensible à l'oxygène moléculaire²⁴ pour conduire à un époxyde isolé sous la forme du diacétate correspondant (Schéma 7).

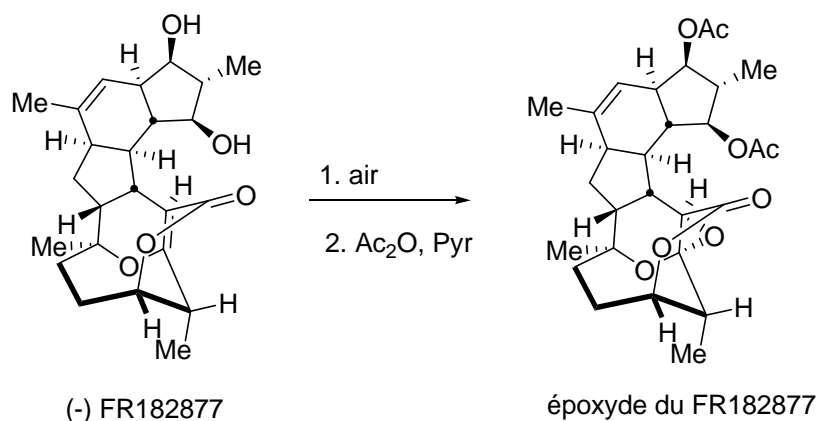


Schéma 7 : Epoxydation par l'oxygène moléculaire²⁵

Fait remarquable, cet époxyde est dépourvu d'activité antitumorale, soulignant ainsi le rôle déterminant de l'oléfine pontée dans le cas où des processus covalents seraient impliqués dans le mécanisme d'action du FR182877. Dans l'hypothèse d'une interaction non-covalente avec la tubuline en phase de mitose, il semble vraisemblable que la partie tricyclique intégrant l'oléfine oxydable constitue un pharmacophore pour ce composé naturel. Il a par ailleurs été récemment démontré²⁶ grâce à une étude impliquant des dérivés fluorescents du FR182877 que ce composé est un puissant inhibiteur sélectif covalent de la carboxylestérase 1, une enzyme impliquée dans le métabolisme des lipides et la détoxification des substances xénobiotiques. Cependant, il reste encore à établir le lien entre propriétés biochimiques et profil pharmacologique *in vivo* pour ce composé.

²⁴ Cf note 5.

²⁵ Evans, D. A.; Starr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13531-13541.

²⁶ Adam, G. C.; Vanderwal, C. D.; Sorensen, E. J.; Cravatt, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5480-5484.

La structure sans précédent du FR182877 et ses propriétés anticancéreuses font de ce produit naturel une cible de choix pour une entreprise de synthèse totale.

A l'heure où notre choix s'est porté sur le FR182877 lors de la constitution de notre dossier de bourse de thèse en mars 2001, aucune synthèse totale n'avait été encore publiée. Seul Sorensen avait jusqu'alors proposé une approche^{27,28} en 1999 avant même la publication de la structure du produit naturel, intervenue en 2000, à laquelle Sorensen, cité dans l'article initial, avait d'ailleurs participé.

²⁷ Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 645-648.

²⁸ Les grands groupes américains montrent ici, s'il en est encore besoin, que s'assurer l'exclusivité de la découverte des produits naturels est une des clés pour enlever la première place dans la course engagée pour la synthèse totale d'un produit naturel.

II. Synthèses totales par Sorensen et Evans

A ce jour, deux synthèses totales du FR182877 ont été publiées indépendamment l'une par Sorensen,^{29,30,31} la seconde par Evans^{32,33} en 2002 à un mois d'intervalle.³⁴ Toutes deux suivent une stratégie similaire très élégante fondée sur la mise en place d'une réaction de double cycloaddition transannulaire³⁵ pour construire, en une étape, cinq des six cycles que compte la molécule en contrôlant simultanément la configuration de sept centres asymétriques. Ces deux travaux illustrent la première application en synthèse d'une stratégie de double cyclisation constituée d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire suivie d'une cycloaddition de type hétéro Diels-Alder à demande inverse.

Si ces deux rétrosynthèses sont similaires, les deux approches présentées mettent en œuvre un ensemble de solutions techniques et de voies synthétiques propres qui font tout leur intérêt et leur originalité.

²⁹ Vosburg, D. A.; Vanderwal, C. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4552-4553.

³⁰ Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393-5407.

³¹ Sorensen, E. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *11*, 3225-3228.

³² Evans, D. A.; Starr, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1789-1790.

³³ Evans, D. A.; Starr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531-13541.

³⁴ C'est donc Sorensen qui en publiant le 9 février 2002 (15 mars 2002 pour Evans) aura remporté sur le fil cette bataille contre la montre.

³⁵ Pour une revue sur les réactions de Diels-Alder transannulaire :

Marsault, E.; Toró, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4243-4260.

A. Double cycloaddition en tandem : une approche biomimétique

1. Approche de Sorensen

L'ouverture de la lactone formant le cycle F du produit naturel dévoile une structure pentacyclique considérée comme le produit de la double cycloaddition 4+2 du composé pentaénique **SO1**, dérivé lui-même d'un β -céto-ester macrocyclique à 19 chaînons **SO2** (Schéma 8).

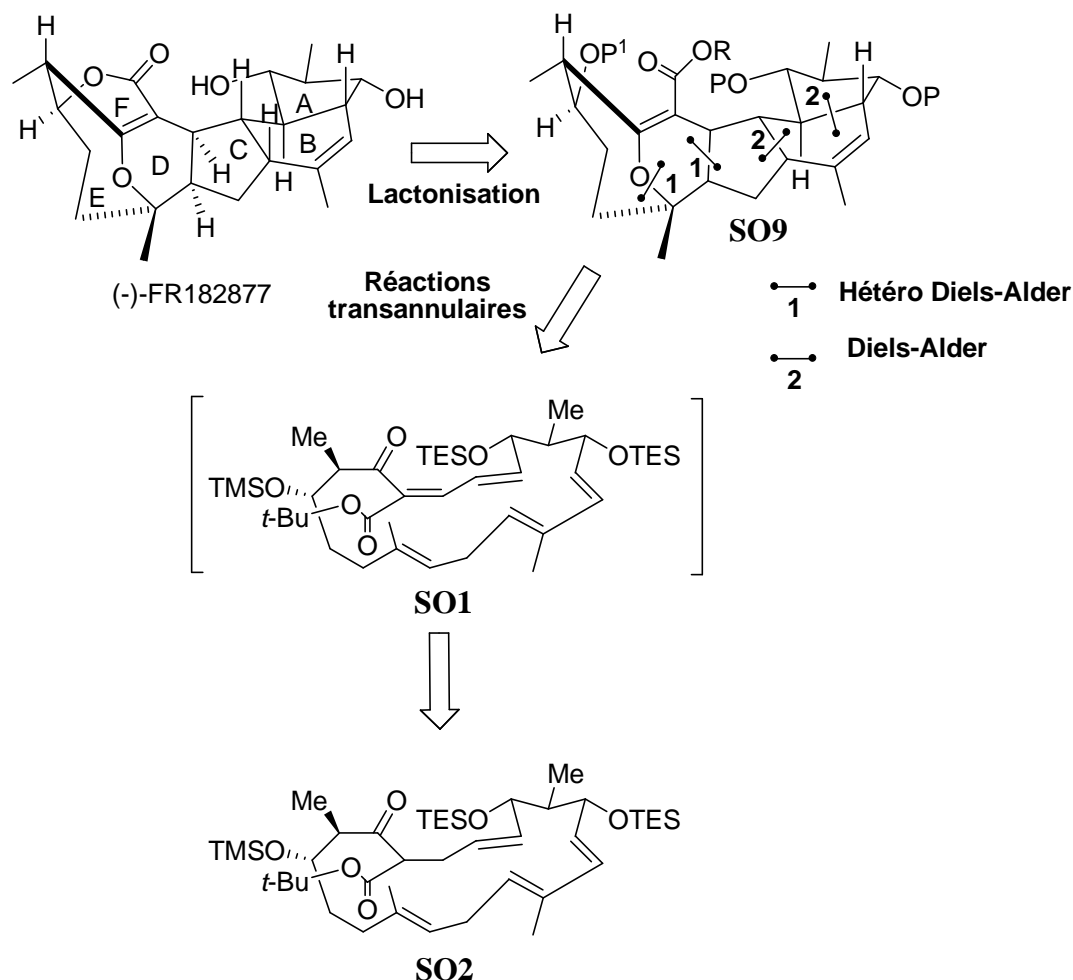


Schéma 8 : Approche de Sorensen pour la synthèse du FR182877

La rétrosynthèse envisagée par Sorensen propose une approche biomimétique. Il formule l'hypothèse selon laquelle un tel processus tandem serait à l'origine de la biosynthèse du produit naturel.³⁶

³⁶ Pour une revue sur les réactions de Diels-Alder biosynthétiques : Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 42, 3078-3115.

Pour des exemples de réactions biomimétiques impliquant une réaction de Diels-Alder : Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *The Diels-Alder Reaction in Nature*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698.

2. FR182877 et acide hexacyclinique : deux produits naturels proches

En envisageant simultanément un intermédiaire polyinsaturé, Sorensen et Evans postulent que la structure particulièrement complexe du FR182877 dérive en réalité d'un système polycyclique de type polycétide. C'est en 2000 que Zeeck³⁷ confirme la validité d'une telle hypothèse à la suite de la découverte de l'acide hexacyclinique, un composé dont la structure est très proche de celle du FR182877 (Schéma 9).

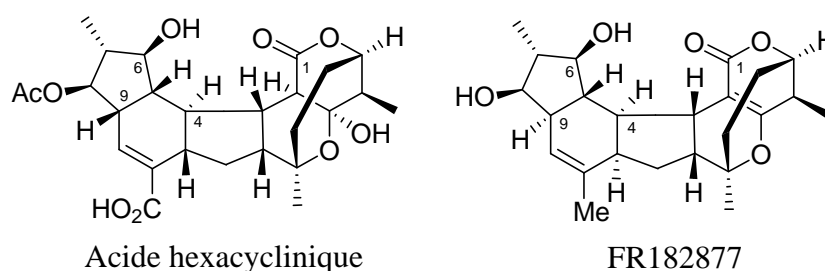


Schéma 9 : Similarités entre les structures de l'acide hexacyclinique et du FR182877

Ces métabolites, produits tous deux par une souche de champignons de type *Streptomyces*, présentent en effet un squelette hexacyclique carboné semblable. Seule la configuration de deux centres asymétriques en C-4 et C-9, le niveau d'oxydation du groupement méthyle allylique ainsi que l'hydratation de l'oléfine pontée constituent les points de différence.

En incubant le milieu de culture du champignon produisant l'acide hexacyclinique des acides acétiques et propioniques marqués au ¹³C et en identifiant les carbones dont l'intensité du signal augmentait par RMN, le groupe de Zeeck a pu démontrer que ce produit naturel formé de l'alternance de séquences de six unités acétates et de quatre unités propioniques présente les éléments caractéristiques d'un polycétide naturel (Schéma 10).

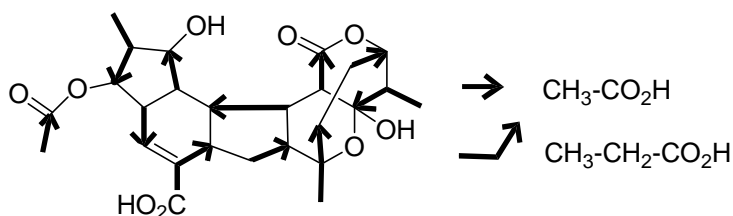


Schéma 10 : Incorporation des unités acétates et propioniques au niveau de l'acide hexacyclinique

³⁷ Höfs, R.; Walter, M.; Zeeck, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3258-3261.

Cette observation souligne la pertinence d'un modèle rétrosynthétique fondé sur la double cycloaddition en tandem d'un composé de type polypropionate. La stratégie adoptée par Sorensen et par Evans (cette dernière sera détaillée par la suite) présente un caractère général pour accéder à cette nouvelle classe de produits naturels (Schéma 11).

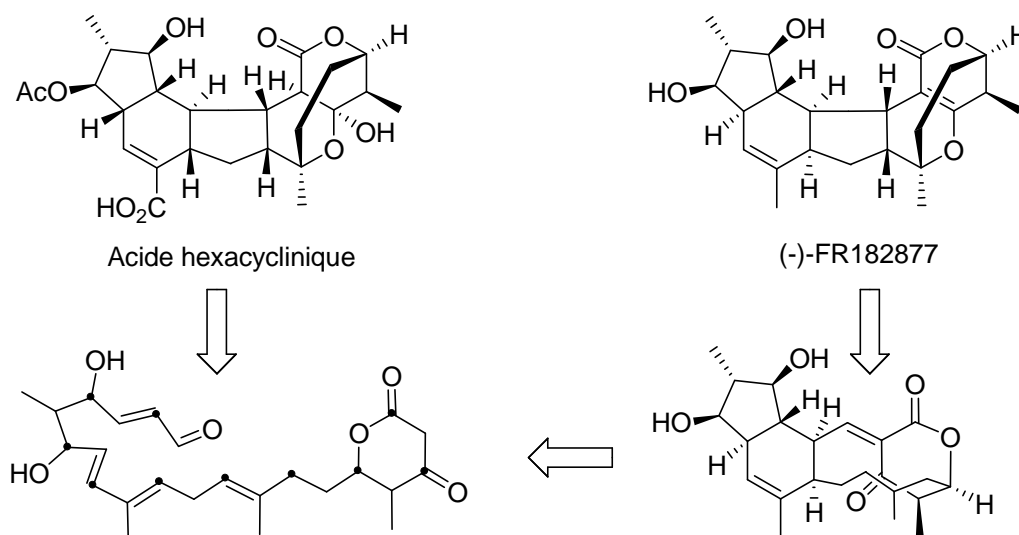


Schéma 11 : Relations biogénétiques potentielles entre FR182877 et acide hexacyclinique

3. Une stratégie applicable à d'autres produits naturels

Ce schéma peut également être appliqué pour rendre compte de la biosynthèse de deux autres produits naturels apparentés, la cochleamycine A³⁸ et macquarimycine A³⁹ découverts respectivement en 1992 et 1995 et présentant des éléments communs : structure polycyclique et enchaînement α -alkylidene- β -céto- δ -lactone semblables, accessibles suite à l'enchaînement d'une réaction de condensation intramoléculaire suivie d'une cycloaddition transannulaire du même type que celle présentée pour le FR182877 (Schéma 12).

³⁸ Jackson, M.; Karwowski, J. P.; Theriault, R. J.; Rasmusen, R. R.; Hensey, D. M.; Humphrey, P. E.; Swanson, S. J.; Barlow, G. J.; Premachandran, U.; McAlpine, J. B. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 462-466.

³⁹ Shindo, K.; Matsuoka, M.; Kawai, H. *J. Antibiot.* **1996**, 49, 241-243.

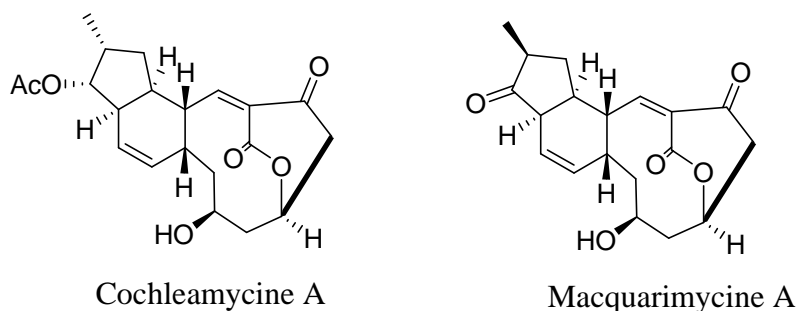


Schéma 12 : Structure de deux produits naturels structurellement reliés au FR182877

La synthèse totale récente⁴⁰ de la macquarimycine A⁴¹ selon cette même stratégie confirme la le caractère général de cette analyse rétrosynthétique (Schéma 13).

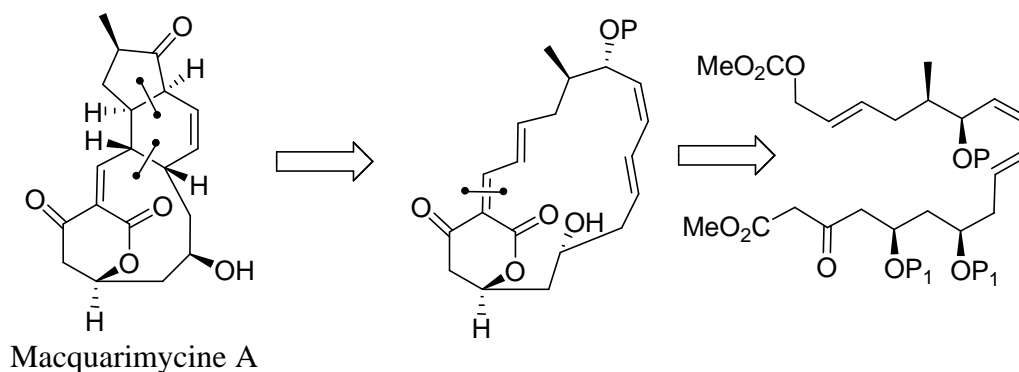


Schéma 13 : Synthèse totale de la Macquarimycine A

Un tel schéma biomimétique permet de proposer une approche générale pour la synthèse du FR182877 et de l'acide hexacyclinique⁴² à partir d'un précurseur commun. Dans le cas du FR 182877, c'est un état de transition *endo* lors de la première réaction transannulaire qui conduirait au produit naturel tandis qu'un état de transition *exo* donnerait accès à l'acide hexacyclinique, confirmant ainsi le lien étroit entre ces deux composés⁴³ (Schéma 14).

⁴⁰ Munakata, R.; Katakai, H.; Uehi, T.; Kurosaka, J.; Takao, K.; Tadano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14722-14723 et Munakata, R.; Katakai, H.; Ueki, T.; Kurosaka, J.; Takao, K.; Tadano, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, sous presse.

⁴¹ Pour d'autres approches similaires appliquées en vue de la synthèse de la cochleamycine A : Synthèse totale : Tatsuka, K.; Narazaki, F.; Kashiki, N.; Yamamoto, J. I.; Nakano, S. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 584-590.

Approches : Chang, J.; Paquette, L. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 253-256 et Paquette, L. A.; Chang, J.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6441-6448.

Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2043-2046.

⁴² Récemment, une approche de synthèse du tricycle ABC de l'acide hexacyclinique a été proposée : Stellfeld, T.; Bhatt, U.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3889-3892.

⁴³ Cf note 25.

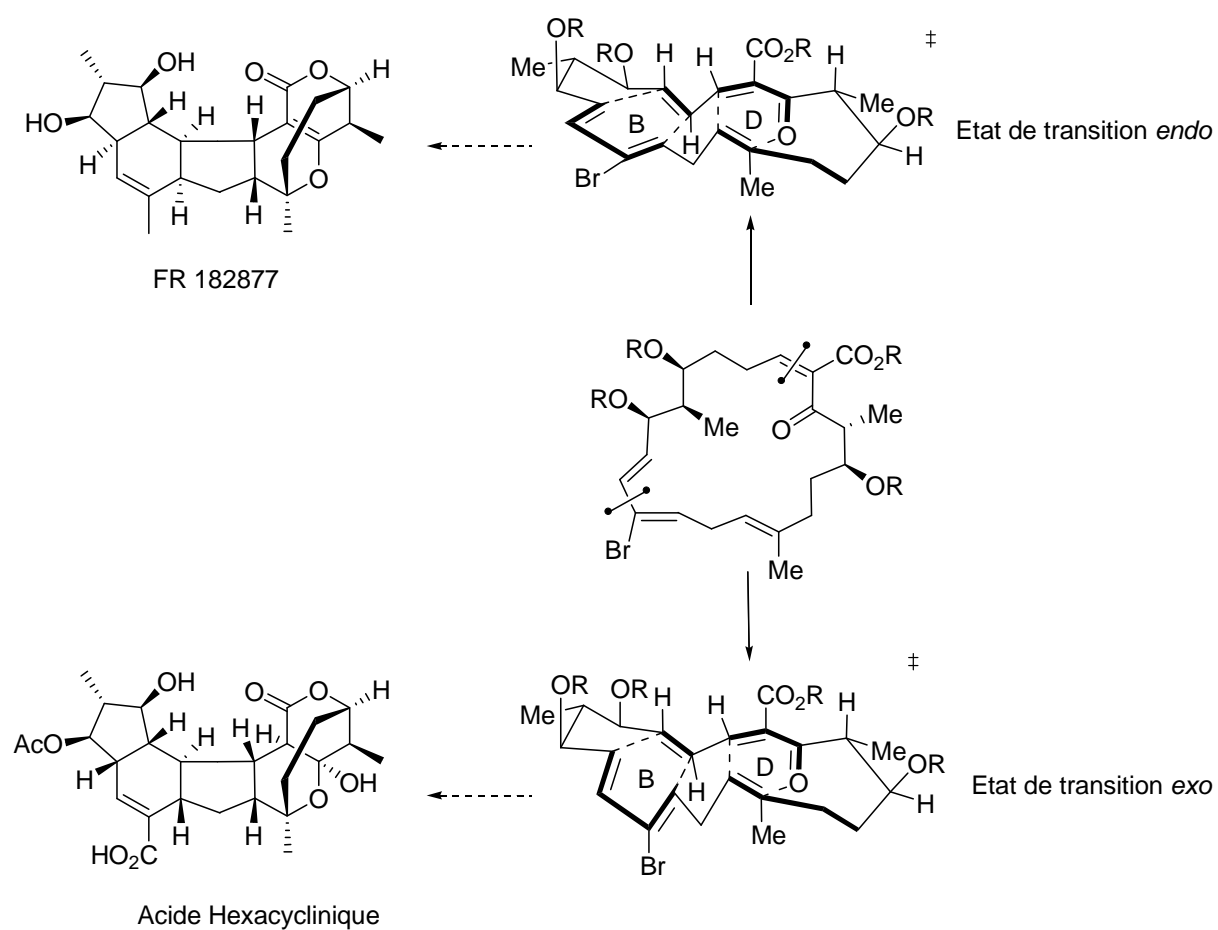


Schéma 14 : Un même intermédiaire pour deux produits naturels complexes

Après avoir détaillé l'analyse rétrosynthétique envisagée par Sorensen et Evans, il convient de présenter les stratégies de synthèse employées par les deux équipes pour construire le précurseur macrocyclique clé.

B. Stratégies synthétiques

1. Synthèse de Sorensen

Après avoir tenté dans un premier temps par différentes approches,^{44,45,46} de construire les deux cycles A et B du produit naturel pour envisager ensuite une condensation intramoléculaire suivie d'une réaction hétéro Diels-Alder (Schéma 15), Sorensen a finalement opté pour une stratégie encore plus directe à partir du précurseur macrocyclique **SO2**.

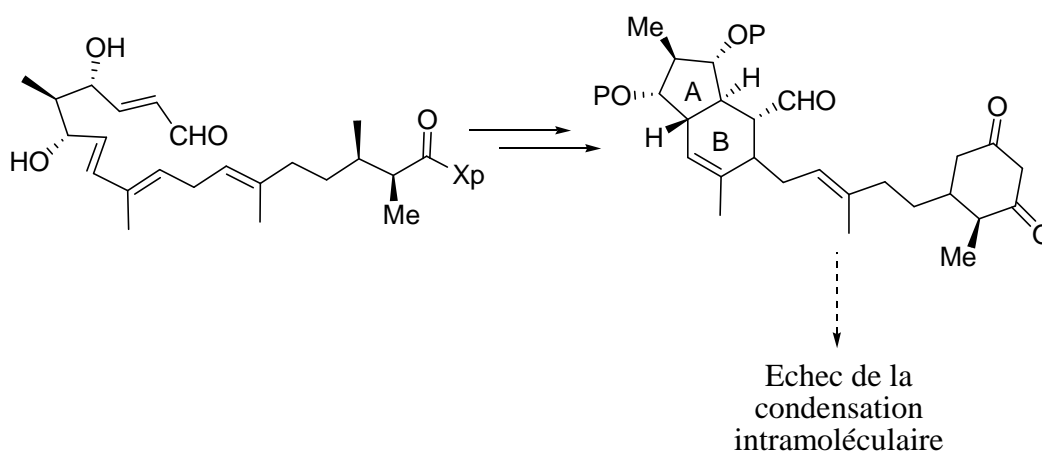


Schéma 15 : Echec de la condensation intramoléculaire d'un composé bicyclique

Ce précurseur macrocyclique serait obtenu par une réaction de cyclisation intramoléculaire de type Tsuji-Trost impliquant une fonction céto-ester et un carbonate allylique; ce substrat ayant pour précurseur un dérivé stannylé et un acétate allylique (Schéma 16).

⁴⁴ Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 645-648.

⁴⁵ Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4307-4310.

⁴⁶ Vanderwal, C. D. *PhD Dissertation*, Scripps Research Institute, **2003**.

Vosburg, D. A. *PhD Dissertation*, Scripps Research Institute, **2003**.

Ces thèses ont été obtenues par l'intermédiaire du site internet : UMI ProQuest Digital Dissertations à l'adresse suivante : wwwlib.umi.com/dissertations.

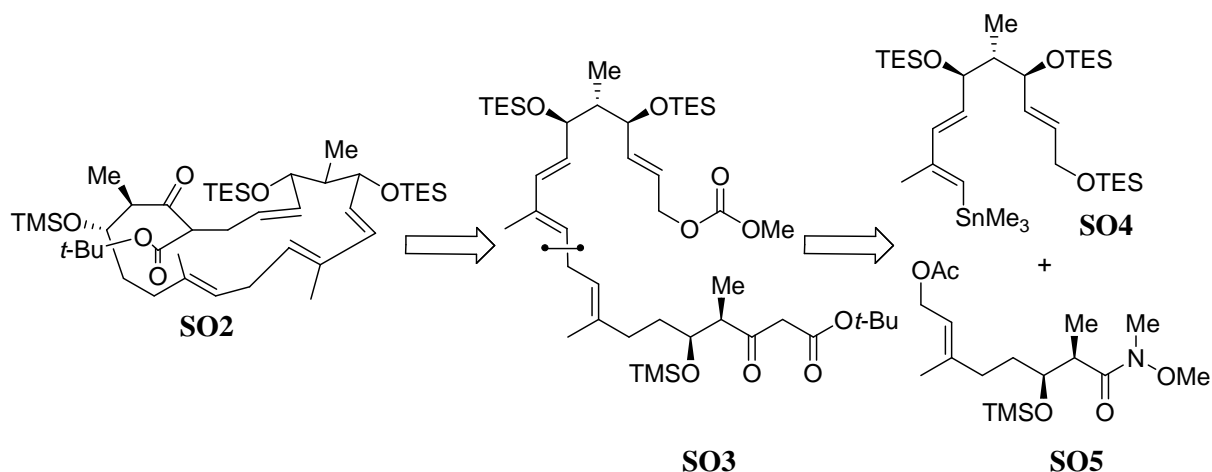
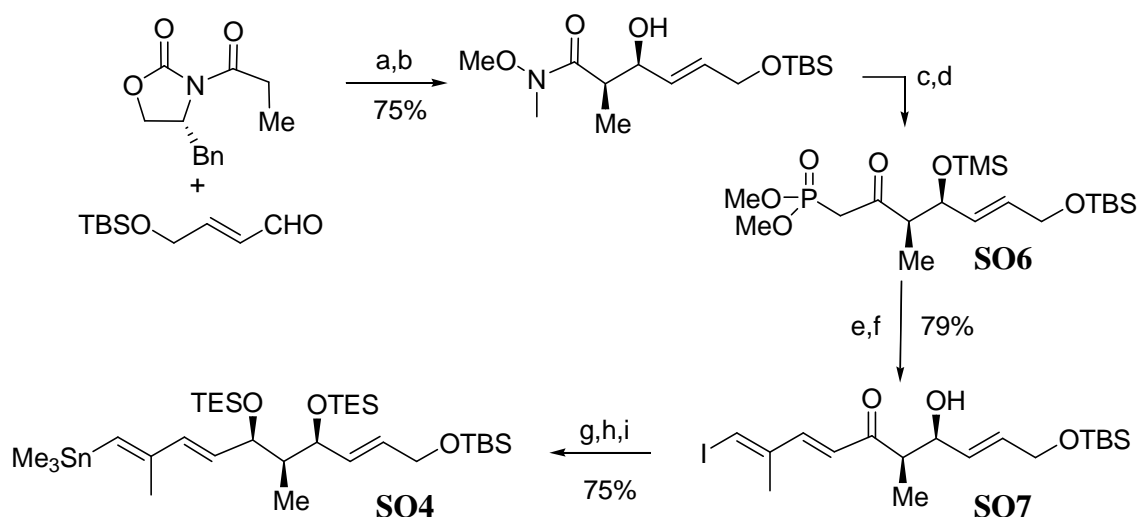


Schéma 16 : Rétrosynthèse de l'intermédiaire macrocyclique par Sorensen

a) Synthèse des précurseurs de macrocyclisation

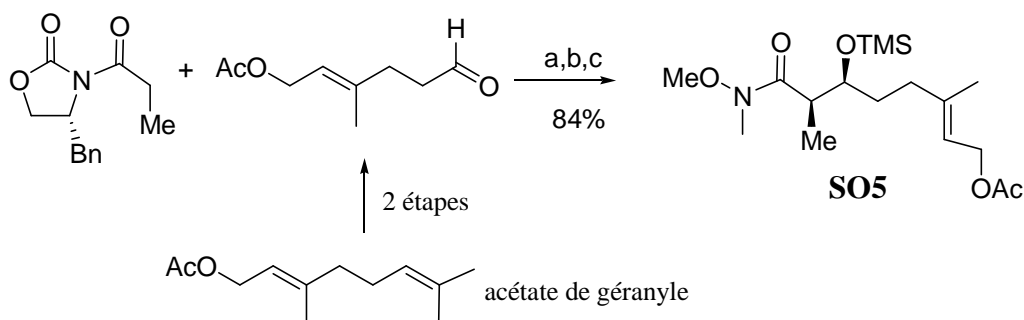
La synthèse du diénylstannane **SO4** débute par une aldolisation diastérosélective de type Evans impliquant la propionyl oxazolidinone et un aldéhyde protégé pour conduire exclusivement à l'aldol *syn*. L'accès au céto-phosphonate **SO6** est ensuite réalisé en trois étapes après une séquence de transamidification, protection de la fonction hydroxyle libre et traitement par le lithiométhylphosphonate de diméthyle. Une réaction de Horner-Emmons-Wadsworth suivie de la déprotection de l'éther silylé et de la réduction diastérosélective de l'hydroxy-cétone correspondante permet d'obtenir le composé **SO7**, qui fournit le fragment stannylé **SO4** après protection, réduction et transmétallation à l'étain (Schéma 17).



Conditions et réactifs : (a) Bu_2BOTf , Et_3N , $-78^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$; (b) AlMe_3 , NHOMeMe-HCl , 0°C , 75 %; (c) TMSCl , Imid. , TA ; (d) $\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$, -78°C ; (e) $\text{Ba}(\text{OH})_2$, (*E*)- β -iodométhacroléine, 0°C ; (f) PPTS , MeOH , TA , 79 % 4 étapes; (g) Et_2BOMe , NaBH_4 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$; (h) TESCl , Imid. , TA ; (i) $\text{Me}_3\text{SnSnMe}_3$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, DIPEA , PhH , 80°C , 97%.

Schéma 17 : Synthèse du fragment diénylstananne SO4 par Sorensen

L'acétate allylique **SO5** est parallèlement synthétisé en quatre étapes à partir de l'acétate de géranyle (Schéma 18).

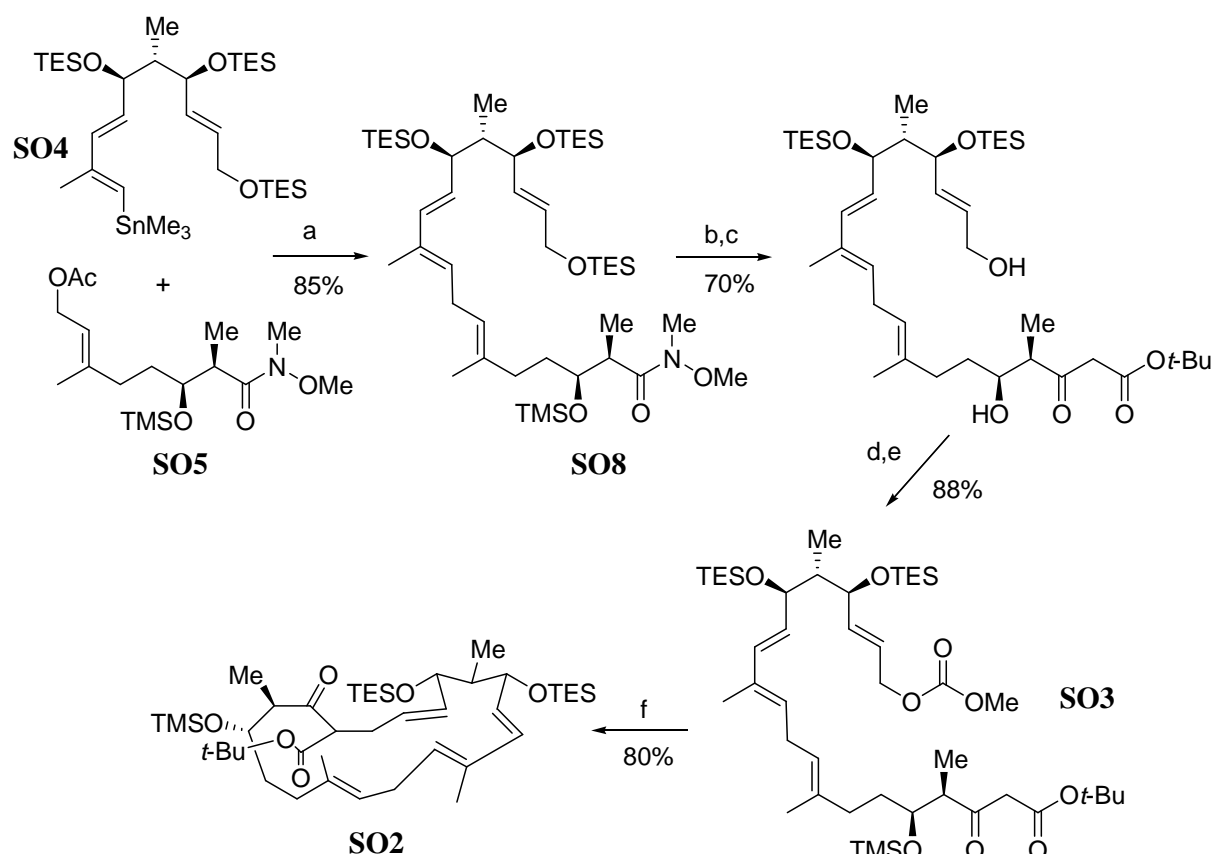


Conditions et réactifs : (a) Bu_2BOTf , Et_3N , $-78^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$; (b) AlMe_3 , NHOMeMe-HCl , -15°C , 75 %; (c) TMSCl , Imid. , 20°C .

Schéma 18 : Synthèse de l'acétate allylique SO5

b) Assemblage du macrocycle et cyclisation tandem

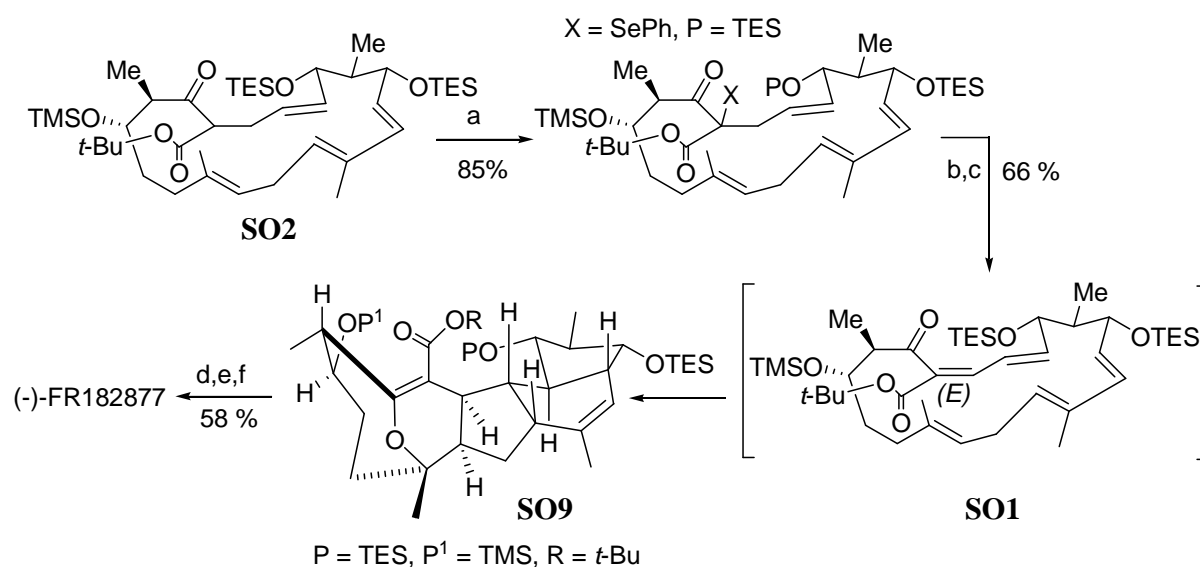
Le couplage des deux fragments **SO4** et **SO5** est réalisé par l'intermédiaire d'une réaction de Stille impliquant un complexe π -allylique en présence de Pd(II) pour conduire au système diénique **SO8** correspondant. La fonction céto-ester est ensuite introduite par une réaction de C-acylation de l'énolate de l'acétate de *t*-butyle sur l'amide de Weinreb. Une séquence de déprotection sélective des groupements TES primaire et TMS secondaire suivie de la formation du carbonate allylique et de la protection de l'alcool libre conduit au précurseur **SO3** de la réaction de macrocyclisation. Cette alkylation intramoléculaire est alors réalisée par l'attaque intramoléculaire d'un céto-ester sur un complexe π -allylique électrophile en présence d'une quantité catalytique de palladium pour conduire, avec un rendement de 80%, au macrocycle correspondant **SO2** à 19 chaînons (Schéma 19).



Conditions et réactifs : (a) Pd_2dba_3 , LiCl, DIPEA, NMP, 40°C, 85%; (b) LDA, *t*-BuOAc, THF, -78 \rightarrow 0°C, 81%; (c) TBAF, THF, -30 \rightarrow -10°C, 86%; (d) MeOCOC l, pyr., CH_2Cl_2 , TA, 93%; (e) TMSCl, Imid., TA, 95%; (f) Pd_2dba_3 , THF (0.005M), 40°C, 80%.

Schéma 19 : Synthèse du macrocycle à 19 chaînons

L'introduction d'une insaturation supplémentaire au niveau de l'intermédiaire macrocyclique ainsi obtenu conduit à la cyclisation spontanée (!) de ce composé selon le schéma en tandem espéré. Cette réaction tout à fait originale fournit majoritairement le composé pentacyclique **SO9** pour lequel la stéréochimie de l'ensemble des centres asymétriques correspond à celle du produit naturel.⁴⁷ La fin de la synthèse est réalisée par hydrolyse de l'ester *t*-butylique en condition acide suivie d'une réaction de lactonisation pour construire le sixième et dernier cycle du FR182877 (Schéma 20).



Conditions et réactifs : (a) NaHMDS, PhSeBr, <1min, TA, 89%, 10:1; (b) *m*CPBA, -78°C, (c) NaHCO₃, 45°C, 4h, 60% 2 étapes; (d) PPTS, MeOH, 0°C->TA, 100%; (e) TFA, CH₂Cl₂, 0°C->TA, 96%; (f) iodure de *N*-methylchloropyridinium, Et₃N, TA, 60 %.

Schéma 20 : Cyclisation transannulaire et achèvement de la synthèse

La séquence résumée ici a été optimisée par les auteurs sur grosse échelle. Elle a permis d'obtenir près de 5 g de l'acide issu de **SO9**, précurseur stable immédiat du produit naturel dans le but de conduire une évaluation plus approfondie de ses propriétés biologiques.⁴⁸

L'accomplissement de ce travail impressionnant par son originalité et son efficacité suggère l'exceptionnelle robustesse d'une telle voie de synthèse. Il confirme la pertinence de l'hypothèse biomimétique qui a prévalu tout au long de cette entreprise synthétique.

⁴⁷ Cette réussite constitue une élégante illustration de ce que Nicolaou peut affirmer lorsqu'il présente la synthèse totale de produits naturels, non pas seulement comme une science, mais aussi un véritable art : Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44-122.

⁴⁸ Adam, G. C.; Vanderwal, C. D.; Sorensen, E. J.; Cravatt, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5480-5484.

2. Synthèse d'Evans

Un mois à peine après Sorensen, Evans publie⁴⁹ indépendamment la seconde synthèse totale du FR182877. La stratégie adoptée est tout à fait similaire à celle précédemment décrite par Sorensen. Cependant, le schéma proposé inclut l'hypothèse selon laquelle le FR182877 et l'acide hexacyclinique présentent la même origine biosynthétique. Seuls des états de transition différents *endo* ou *exo* dans l'étape-clé de cycloaddition tandem seraient susceptibles de donner les deux produits naturels. Ainsi, Evans et Starr choisissent une voie de synthèse flexible permettant d'envisager l'accès à ces deux produits naturels (Schéma 21).

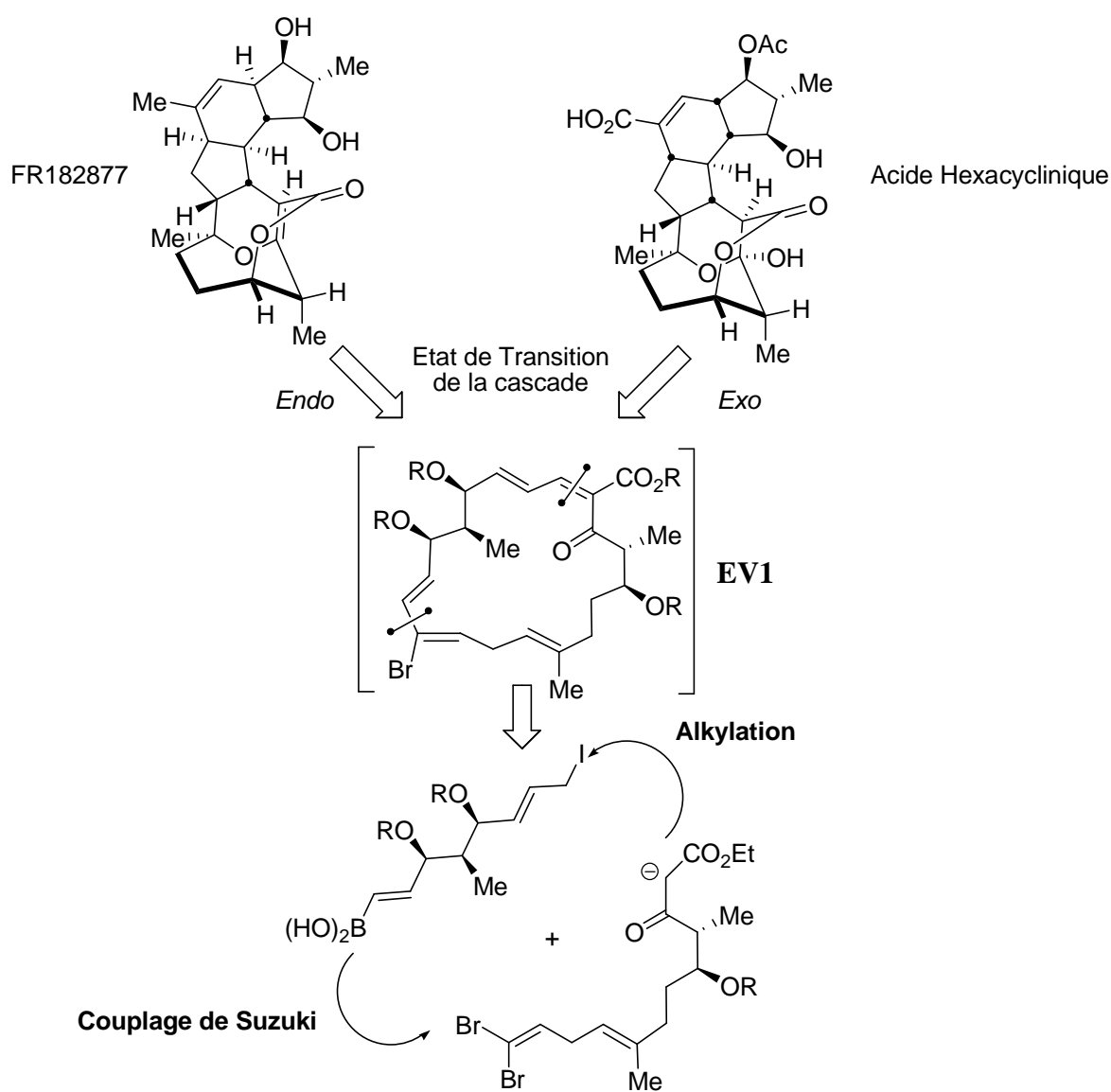


Schéma 21 : Approche d'Evans

⁴⁹ Cf notes 32 et 33.

a) Rétrosynthèse

La rétrosynthèse envisagée fait appel au même type d'intermédiaire macrocyclique que Sorensen. Outre dans l'adoption d'approches différentes pour le couplage des deux fragments, la principale différence réside dans le choix fait par Evans de se donner la latitude d'accéder aux deux produits naturels FR182877 et acide hexacyclinique. En effet, un couplage de type Suzuki avec un fragment *gem*-dibromé permet de fonctionnaliser de façon tardive le macrocycle pour introduire soit un groupement méthyle pour la synthèse du FR182877 soit une fonction acide pour celle de l'acide hexacyclinique. Evans envisage de réaliser l'union des deux fragments clés suivant un couplage de type Suzuki⁵⁰ et l'alkylation d'un β -céto ester par un dérivé iodé allylique (Schéma 22).

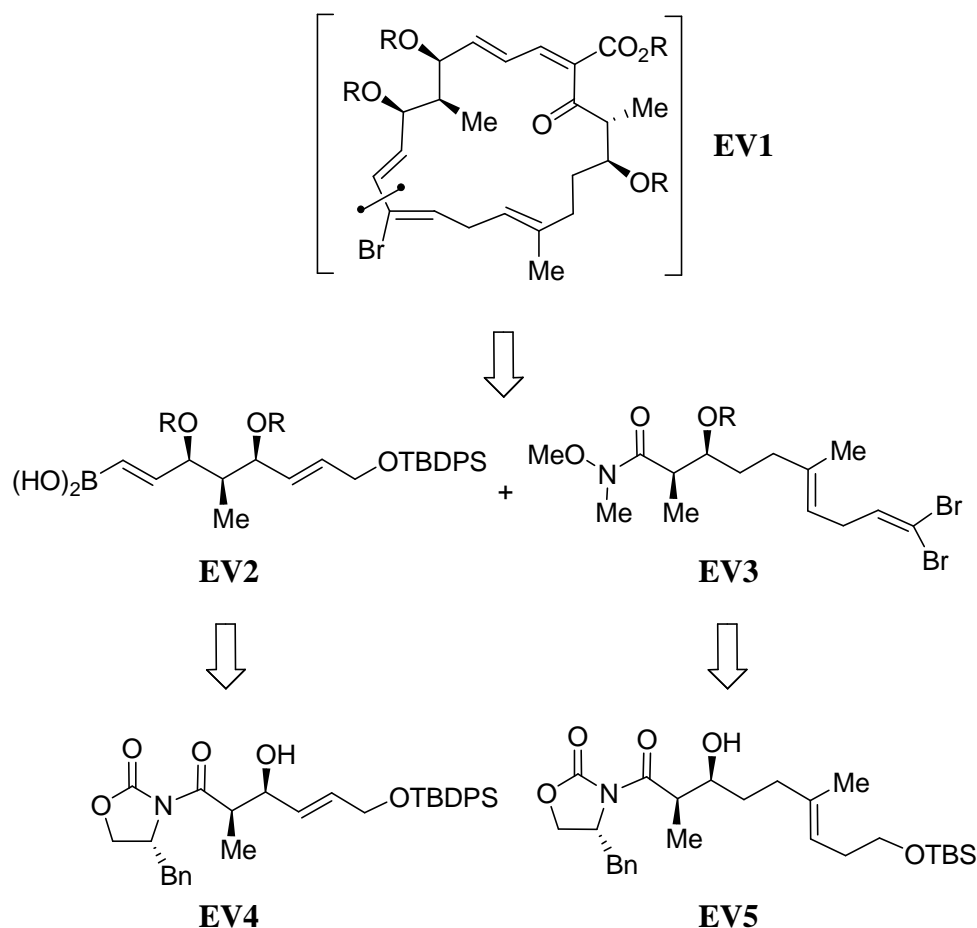


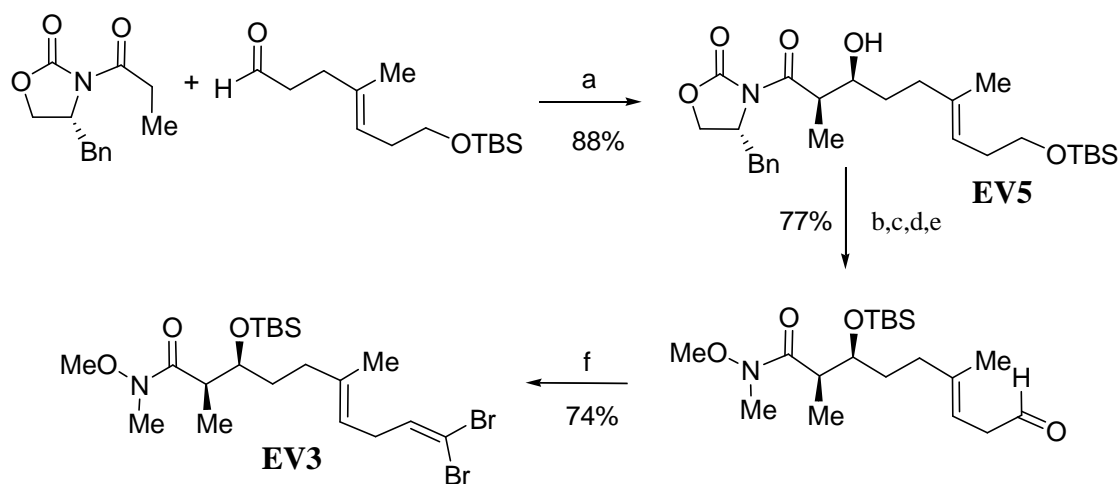
Schéma 22 : Rétrosynthèse des fragments clés par Evans

⁵⁰ Sorensen avait quant à lui opté pour des couplages impliquant des complexes π -allyliques de palladium.

b) Synthèse du précurseur du macrocycle

La synthèse convergente du macrocycle à 19 chaînons **EV1** selon Evans débute par la préparation du fragment *gem*-dibromé **EV3** et de l'acide boronique **EV2**.

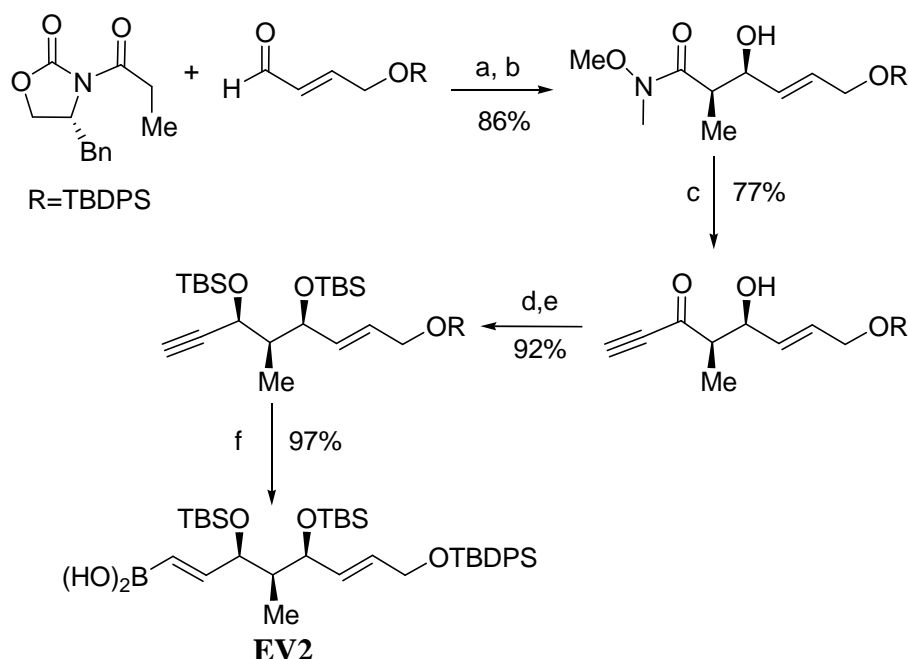
Une aldolisation diastéréosélective suivie de la conversion en l'amide de Weinreb correspondant sont les premières étapes relatives à la synthèse du fragment **EV3**. Une séquence de protection-déprotection sélective et oxydation conduit à l'aldéhyde correspondant qui est ensuite converti en élément *gem*-dibromé dans les conditions de Corey-Fuchs. Le fragment **EV3** est ainsi obtenu en six étapes avec un rendement global de 50% (Schéma 23).



Conditions et réactifs : (a) Bu_2BOTf , TEA, 88%; (b) NHOMeMe-HCl , Me_3Al , THF, 96%; (c) TBSCl , DMF, Imid., 96%; (d) TsOH , $^n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$, MeOH, 0°C , 89%; (e) DMP , NaHCO_3 , 94%; (f) CBr_4 , PPh_3 , NaHCO_3 , 74%.

Schéma 23 : Synthèse du fragment *gem*-dibromé EV3 par Evans

Le fragment portant la fonction acide boronique **EV2** est obtenu à l'issue d'une séquence similaire à celle précédemment décrite. L'instauration de la triple liaison conduit à l'hydroxycétone correspondante qui est alors réduite de façon diastéréosélective pour conduire au diol *syn* avec une bonne sélectivité (20 : 1). Le diol ainsi obtenu est ensuite protégé et la triple liaison hydroborée pour conduire au fragment **EV2** en six étapes avec un rendement global de 60% (Schéma 24).



Conditions et réactifs : (a) Bu_2BOTf , TEA, 89%; (b) MeNHOMe-HCl , Me_3Al , THF, 97%; (c) HCCMgBr , 77%; (d) Dibal-H, THF, -78°C , 98%, 20:1; (e) TBSCl , Imid., DMF, 98%; (f) Catechol-BH, Cy_2BH (0.1 equiv), THF, 1N NaOH, 97%.

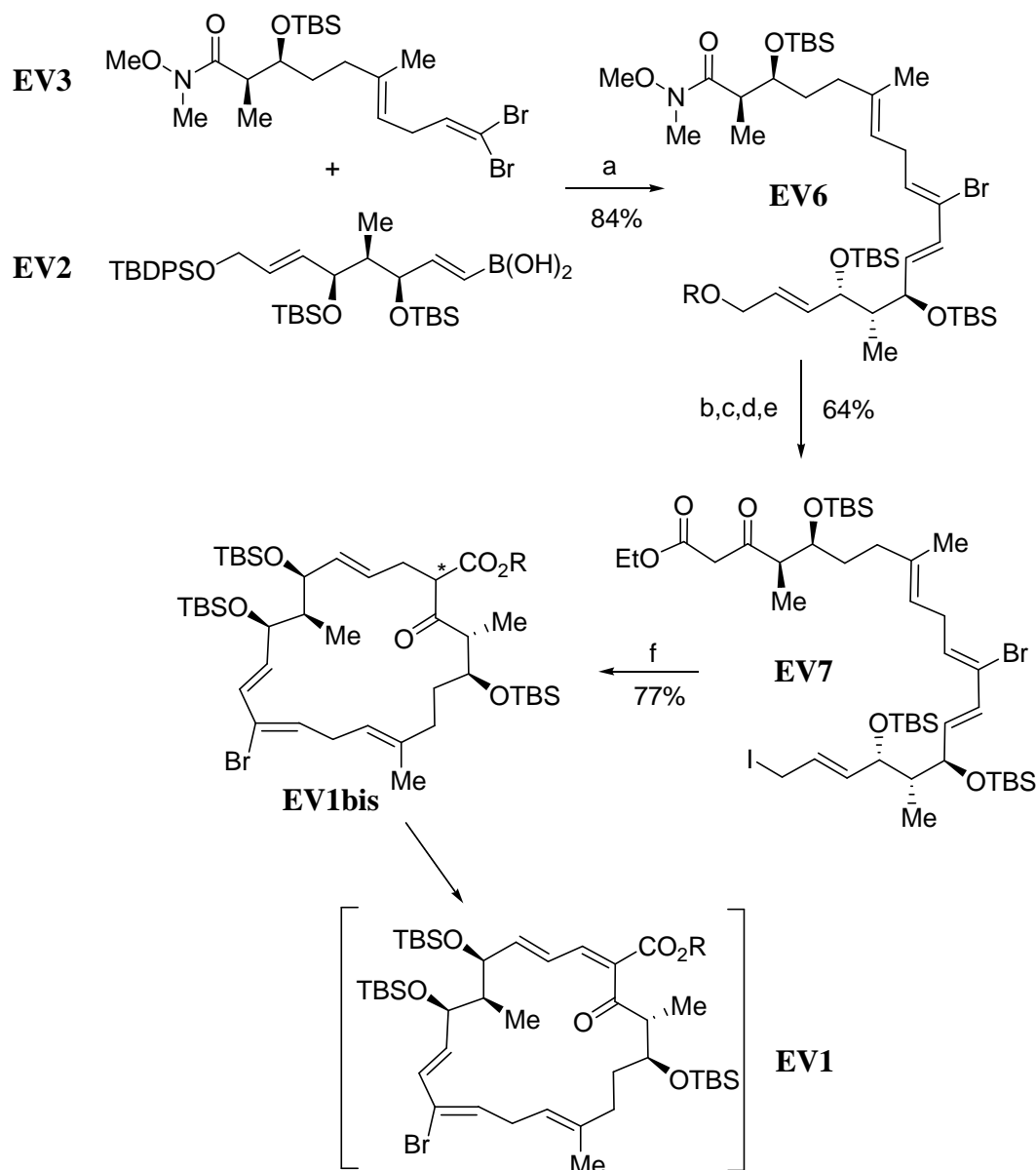
Schéma 24 : Synthèse de l'acide boronique EV2 intermédiaire par Evans

Le couplage de Suzuki des deux précédents fragments **EV2** et **EV3** est réalisé en présence de carbonate de thallium pour donner le bromodiène attendu **EV6**. L'introduction de la fonction céto-ester est ensuite réalisée en deux étapes à partir de l'amide de Weinreb par réduction au Dibal-H suivie d'un traitement par le diazoacétate d'éthyle catalysé par SnCl_2 ⁵¹ (Schéma 25).

c) Cycloaddition transannulaire et fin de la synthèse

Après conversion de l'alcool allylique en composé iodé, l'alkylation intramoléculaire du β -céto-ester est accomplie en présence de carbonate de césium pour conduire au macrocycle **EV1bis** attendu sous la forme de deux diastéréoisomères, soit un rendement de 41% au terme de huit étapes (Schéma 25).

⁵¹ Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3258-3260.

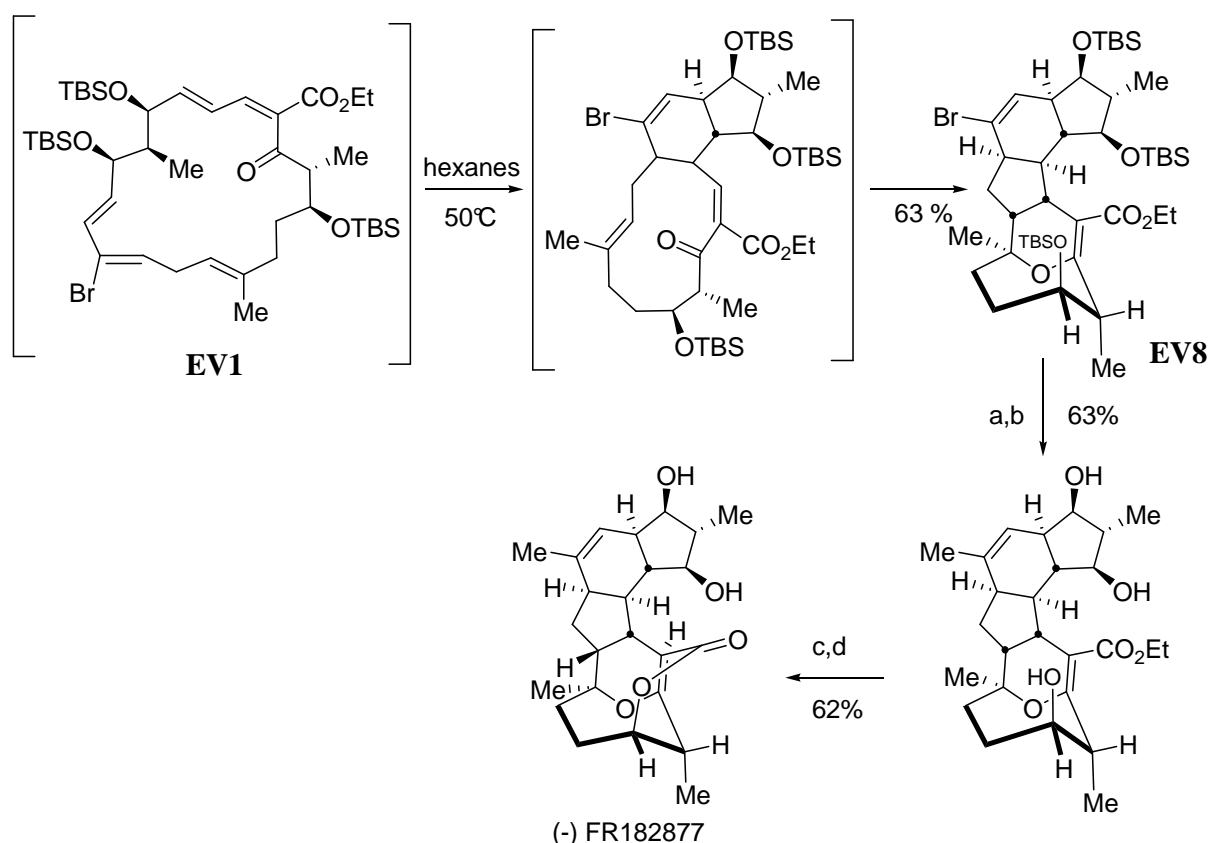


Conditions et réactifs : (a) $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (0.05 equiv), Ti_2CO_3 , H_2O -THF, TA, 84%; (b) Dibal-H, CH_2Cl_2 , -78°C ; (c) Diazoacétate d'éthyle, SnCl_2 , 70%; (d) TBAF, AcOH, DMF, 92%; (e) I_2 , PPh_3 , DCM; (f) Cs_2CO_3 , THF (0.005M), TA, 77% (2 étapes); (g) $\text{Ph}_2\text{Se}_2\text{O}_3$, SO_3 -Pyr, TEA, THF, TA.

Schéma 25 : Synthèse du précurseur pentaénique EV1 par Evans

L'instauration d'une insaturation supplémentaire conduit au composé pentaénique (EV1) semblable à celui déjà décrit par Sorensen. Celui-ci cyclise également spontanément selon une séquence transannulaire tandem identique pour donner le composé polycyclique espéré (EV8) sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un excellent rendement de 63% (sur deux étapes) compte tenu de la complexité de la transformation réalisée.

La seconde synthèse totale du FR182877 s'achève par la déprotection complète des groupements silylés suivie de l'introduction ultime, conformément à la rétrosynthèse envisagée, du groupement méthyle sur le cycle B, de la saponification de l'ester éthylique et enfin d'une étape de lactonisation. On peut noter la stabilité particulière du dérivé polycyclique à haute température (~100°C) lors du dernier couplage de Suzuki. Cette stratégie de fonctionnalisation tardive était un pari ambitieux mais finalement synonyme de succès (Schéma 26).



Conditions et réactifs : (a) HF/CH₃CN 5:95, 89%; (b) Me₃B₃O₃, Pd(dppf)Cl₂ (0.1 equiv), Cs₂CO₃, DMF-H₂O, 100°C, 71%; (c) TMSOK, THF; (d) Iodure de 1-méthyl-2-chloropyridinium-réactif de Mukaiyama-, NaHCO₃, 62%.

Schéma 26 : Fin de la synthèse du FR182877 par Evans

Outre les travaux particulièrement originaux de Sorensen et Evans qui ont abouti aux deux premières synthèses totales du FR182877, plusieurs approches se proposant de construire une partie du squelette hexacyclique du produit naturel ont été présentées. Ces travaux ayant débuté avant la correction de la stéréochimie absolue du produit naturel, ce sont les formes énantiomères qui ont été prises comme cibles.

III. Autres approches synthétiques

A. Approches de synthèse du tricycle ABC

Le premier ensemble d'approches concerne la synthèse du tricycle ABC du FR182877. La majorité d'entre elles, à l'exception d'une seule, font appel à une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour l'élaboration du bicyclic AB.

1. Approche de Roush

L'approche la plus avancée est celle de Roush^{52,53} qui parvient à construire le tricycle ABC du produit naturel en se fondant sur une réaction de Diels-Alder intramoléculaire suivie d'une cyclisation vinylogue de type Morita-Baylis-Hillman (Schéma 27).

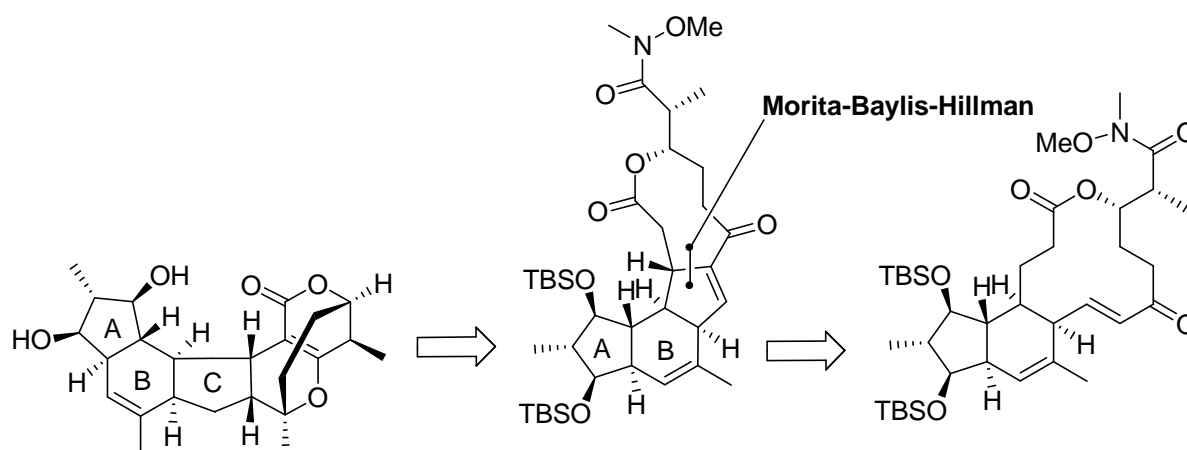


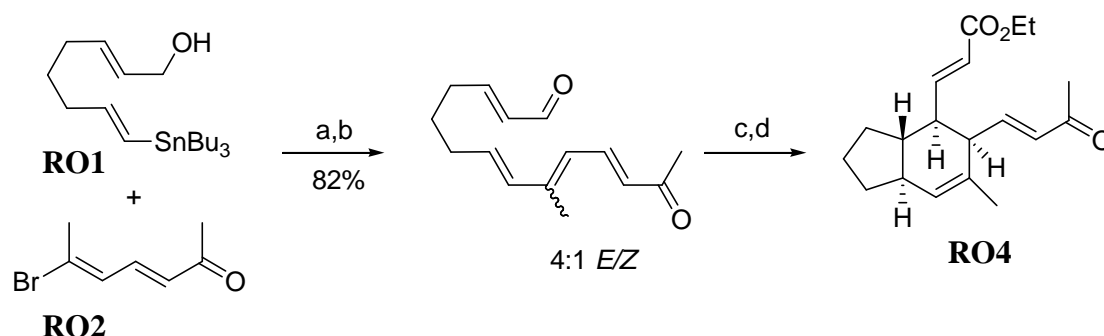
Schéma 27 : Approche de Roush

Cependant, seule la rétrosynthèse globale du produit naturel et les résultats relatifs à un modèle sont présentés dans la communication dont l'essentiel porte sur une étude méthodologique de la réaction de Morita-Baylis-Hillman pour construire le cycle C d'un système tricyclique modèle.

⁵² Methot, J. L.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4223-4226.

⁵³ Pour une approche similaire appliquée à la synthèse de la Spynosine A : Mergott, D. J.; Frank, S. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3157-3160.

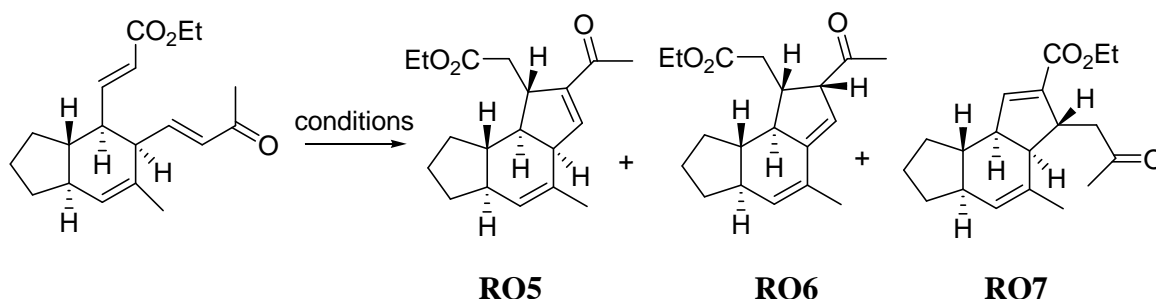
Un composé modèle a été synthétisé pour tester la réaction-clé. Le couplage de Stille entre les fragments **RO1** et **RO2** conduit après oxydation de l'alcool allylique et traitement par un acide de Lewis, au cycloadduit bicyclique correspondant possédant la stéréochimie souhaitée. La fonction aldéhyde est ensuite transformée en un ester α,β -insaturé pour conduire au précurseur de la réaction intramoléculaire **RO4** en quatre étapes avec un rendement de 28% (Schéma 28).



Conditions et réactifs : (a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Ph_3As , THF, 82%; (b) MnO_2 , 92%; (c) MeAlCl_2 , CH_2Cl_2 , DCM, 52%; (d) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, LiCl, DIPEA, MeCN, 72%.

Schéma 28 : Synthèse d'un bicyclic AB modèle par Diels-Alder intramoléculaire

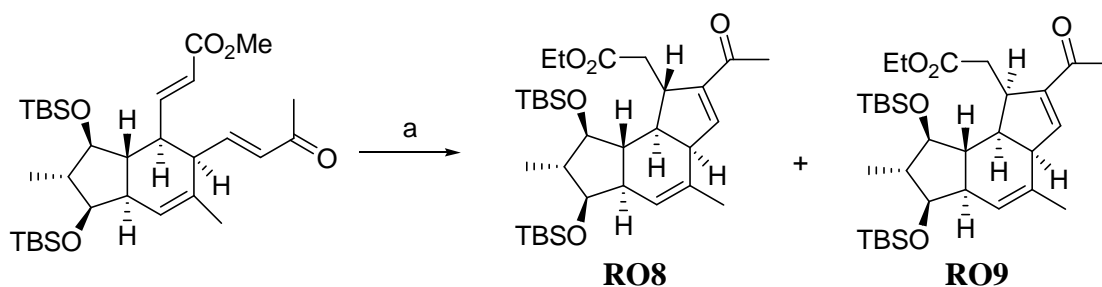
Les premiers essais ont montré que les conditions réactionnelles (catalyseur, solvant) ont une influence déterminante sur les ratios des différents adduits de Baylis-Hillman obtenus : produit attendu **RO5**, produit résultant de la migration de l'oléfine en jonction de cycle (**RO6**) ou régioisomère **RO7**. Les conditions optimales pour accéder au système tricyclique attendu utilisent PMe_3 dans un mélange THF/eau (Schéma 29).



conditions : PMe_3 2 équiv, THF/ H_2O 3:1, **RO5** : **RO6** : **RO7** 100 : 0 : 0, 74%.

Schéma 29 : Optimisation des conditions réactionnelles pour la construction du tricycle ABC

Appliquées à un modèle avancé du FR182877 pour lequel la synthèse des intermédiaires n'est pas explicitée, ces conditions permettent d'obtenir un précurseur fonctionnalisé du produit naturel sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (**RO8** et **RO9**) dans un rapport 6:1 (84%). L'optimisation de ces réactions ayant été effectuée sur petite échelle, les informations disponibles pour discuter de la fiabilité d'une telle voie pour accéder au produit naturel manquent encore à ce stade (Schéma 30).



Conditions et réactifs : (a) 4 equiv PMe_3 , 0.003 M, THF/ H_2O , 84%; 6:1 RO8 / RO9.

Schéma 30 : Synthèse d'un tricycle ABC fonctionnalisé par Roush

2. Approche de Nakada et Suzuki

En adoptant une stratégie de cycloaddition intramoléculaire, Nakada⁵⁴ parvient à réaliser la synthèse d'un précurseur fonctionnalisé **NA1** dont les sept centres asymétriques présentent la configuration du produit naturel (Schéma 31).

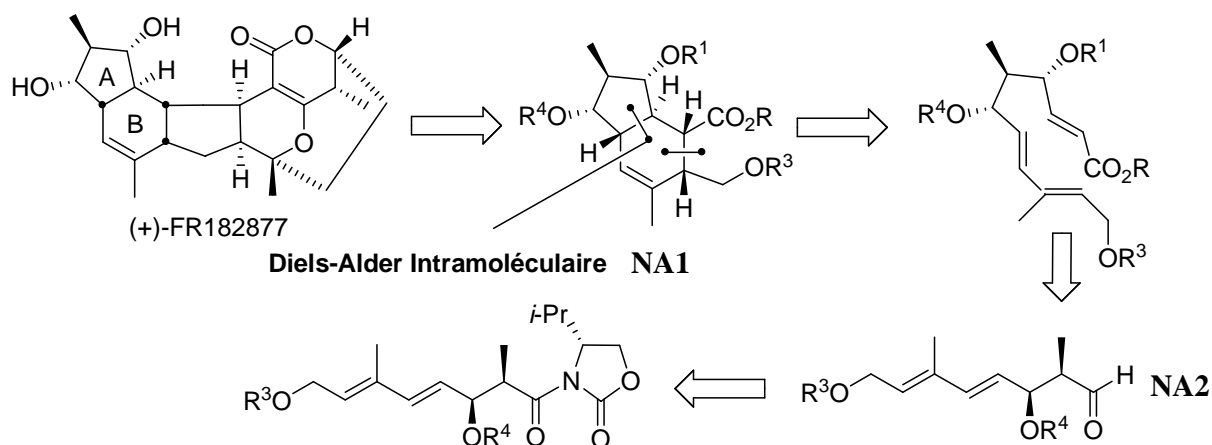
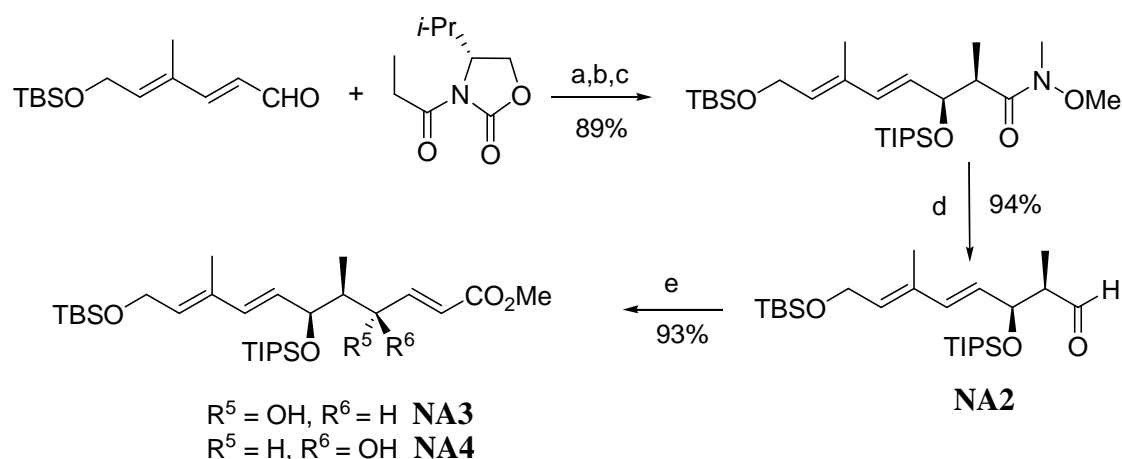


Schéma 31 : Rétrosynthèse du tricycle ABC par Nakada

⁵⁴ Suzuki, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 43, 3263-3267.

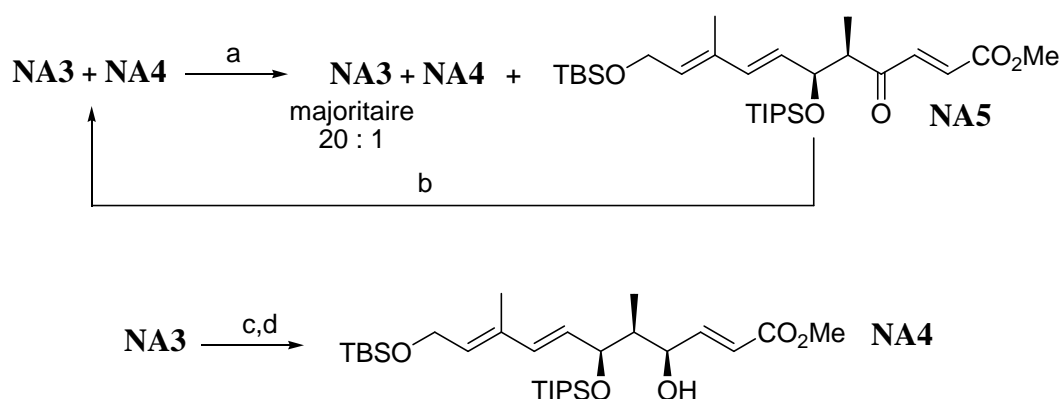
L'approche envisagée porte sur la synthèse de l'énantiomère du produit naturel dans la mesure où cette étude a été conduite avant la correction de la configuration absolue du FR182877 en 2002.

Le composé triénique est obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (**NA3** et **NA4**) suite à un couplage de Nozaki-Kishi-Hiyama à partir de l'aldéhyde fonctionnalisé (**NA2**). Les deux alcools (**NA3** et **NA4**) ainsi obtenus peuvent être ensuite séparés à l'issue d'une séquence d'oxydation-séparation-réduction (Schéma 32, Schéma 33).



Conditions et réactifs : (a) Bu_2BOTf , Et_3N , $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$, 96%; (b) AlMe_3 , NHOMeMe-HCl , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$, 75 %; (c) TIPSOTf , Et_3N , 0°C , 93%; (d) Dibal-H , THF , -78°C , 94%; (e) (*E*)-2-Iodo-acrylate de méthyle, NiCl_2 , CrCl_2 , NaHCO_3 , THF , TA , **NA3** + **NA4** (2:1) = 93 %.

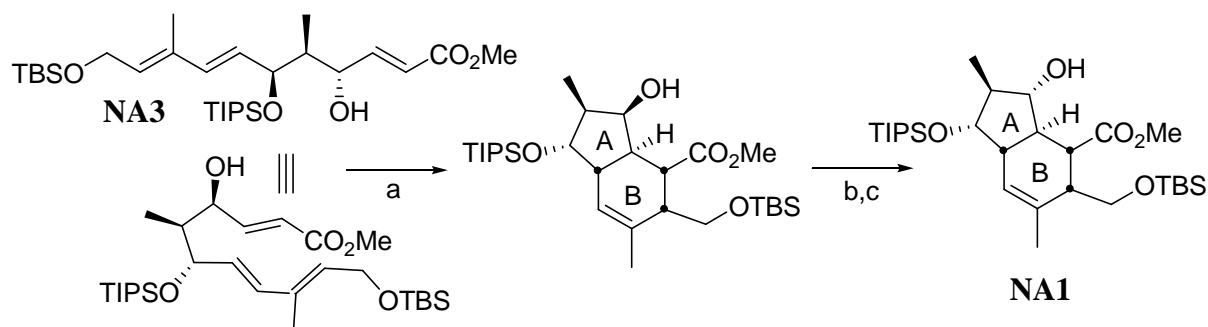
Schéma 32 : Synthèse du triène précurseur par Nakada



Conditions et réactifs : (a) MnO_2 (3.5 equiv), TA , 50 min, **NA3** + **NA4** = 42 % (**NA3** : **NA4** = 20:1), **NA5** (51 %); (b) $\text{NaB(OMe)}_3\text{H}$, MeOH , TA , 82 %, (**NA3** : **NA4** = 2:1); (c) PPh_3 , DEAD , BzOH , toluène , 71%; (d) K_2CO_3 , MeOH , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$, 58%.

Schéma 33 : Synthèse et séparation des alcools **NA3** et **NA4**

Les triènes **NA3** et **NA4** sont ensuite engagés dans une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour conduire au système bicyclique attendu. Des deux alcools diastéréoisomères engagés dans la cyclisation, seul celui de configuration 1,3-*anti* (**NA3**) conduit au produit bicyclique attendu avec un rendement satisfaisant. La configuration de l'alcool libre est alors inversée par oxydation-réduction diastéréosélective pour conduire au bicyclic AB (**NA1**) du FR182877 (Schéma 34).



Conditions et réactifs : (a) BHT, toluène, 80°, 24h, 82%, >10:1; (b) DMP, NaHCO₃, TA, 90%; (c) Dibal-H, -78°C, 70%, 4.4:1.

Schéma 34 : Synthèse du bicyclic AB par Diels-Alder intramoléculaire par Nakada

3. Approche de Clarke

La stratégie présentée par Clarke⁵⁵ consiste également à construire le cycle B correctement fonctionnalisé par une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour envisager par la suite l'élaboration des cycles A et C.

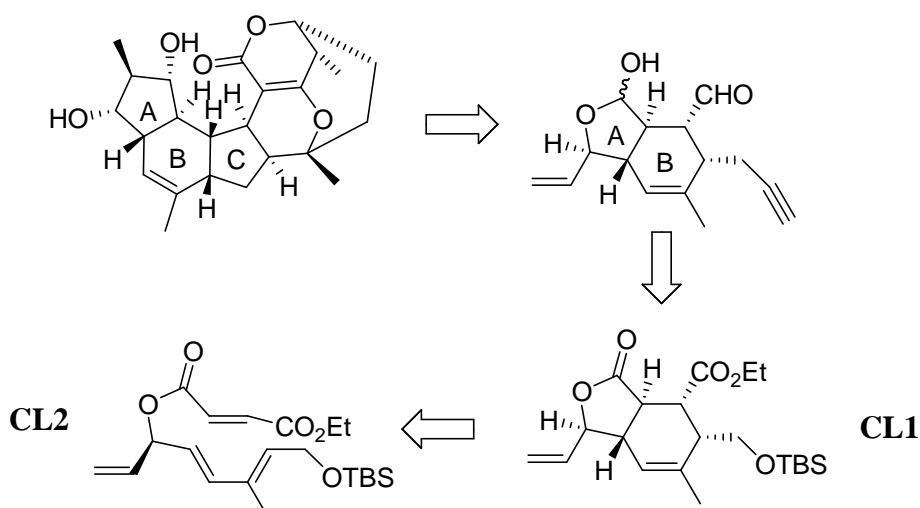
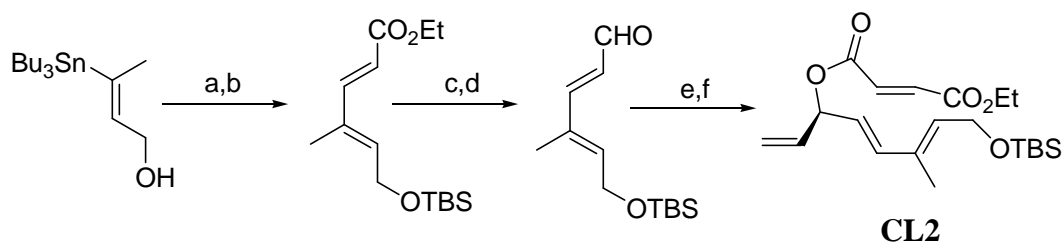


Schéma 35 : Rétrosynthèse du tricyclic ABC par Clarke

⁵⁵ Clarke, P. A.; Davie, R. L.; Peace, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2753-2756.

La synthèse d'un précurseur de Diels-Alder (**CL2**) est réalisée en six étapes (59%) par couplage de Stille suivi d'une acylation (Schéma 36).



Conditions et réactifs : (a) $\text{EtO}_2\text{CCH=CHI}$, $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, DMF, 84%; (b) TBSCl, Imid., 100%; (c) Dibal-H, CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 95%; (d) Swern, 75%; (e) Bromure de vinylmagnésium, THF, TA, 99%; (f) $\text{EtO}_2\text{CCH=CHCOCl}$, pyr., CH_2Cl_2 , 0°C , 100%.

Schéma 36 : Synthèse d'un précurseur acyclique modèle **CL2** par Clarke

Placé au reflux du toluène, le précurseur triénique acyclique (**CL2**) conduit majoritairement au composé attendu (**CL1**, 39%) avec 7% de l'isomère non souhaité. Parallèlement, deux produits dérivés du réarrangement thermique du substrat de départ de type 6-fumaryl 1,3,8-nonatriènes sont obtenus en quantité non négligeable (17%) (Schéma 37).

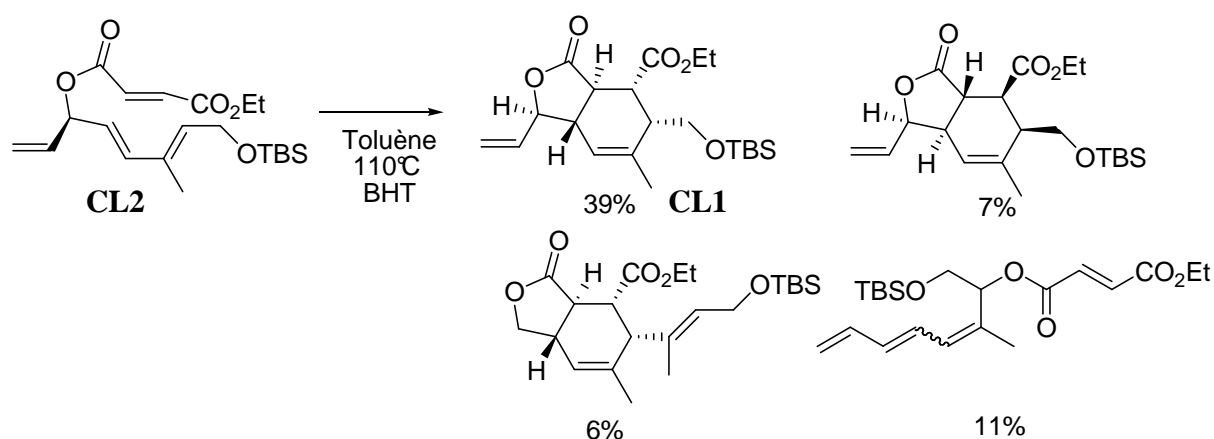


Schéma 37 : Synthèse de composés bicycliques et produits de réarrangement thermique

4. Approche de Lett et Montel

Lett et Montel⁵⁶ ont présenté également une stratégie envisageant de construire les cycles A et B selon une réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Une réaction de Mukaiyama intramoléculaire devrait permettre l'élaboration du cycle C de la molécule (Schéma 38).

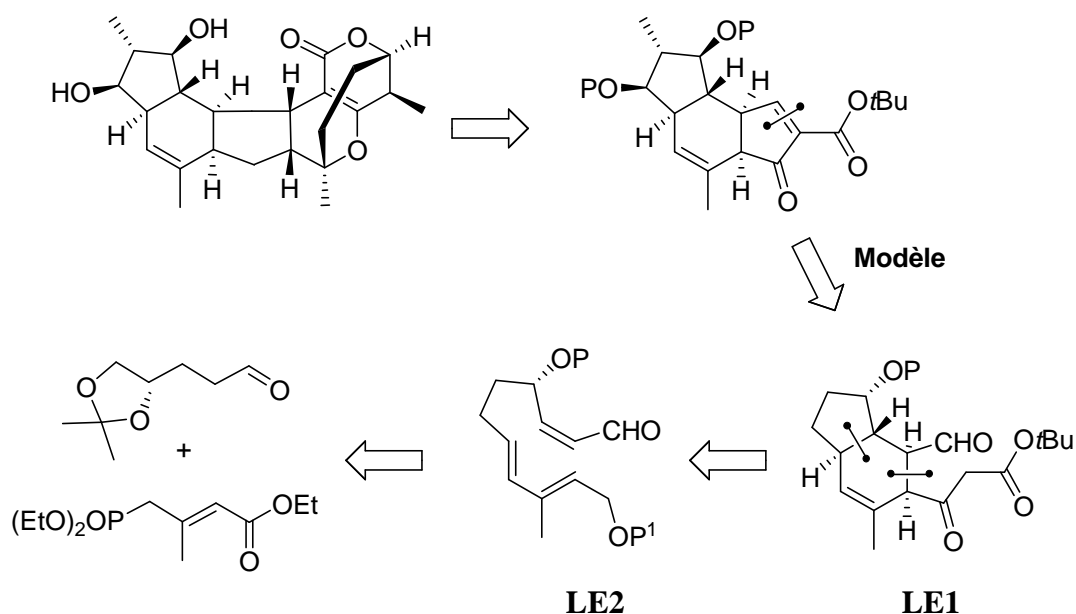


Schéma 38 : Approche de Lett

La synthèse d'un modèle **LE1** du bicyclic AB débute par une réaction de Horner-Emmons-Wadsworth. La fonction ester du diène **LE3** ainsi obtenu (*E/Z* 4:1) est alors réduite jusqu'à l'alcool primaire qui est protégé sous la forme d'un ester pivaloïque.⁵⁷ L'acétonide est ensuite hydrolysé et le diol résultant est protégé sous la forme d'un bis-éther de TMS (**LE4**). Placé dans les conditions de Swern, l'alcool primaire est sélectivement déprotégé puis oxydé pour donner l'aldéhyde correspondant. Une réaction de Wittig conduit au précurseur triénique (**LE2**) qui est cyclisé en condition thermique pour donner majoritairement le composé bicyclique attendu (**LE5**) résultant d'un état de transition *endo*. La proximité d'un centre chiral unique permet de contrôler la sélectivité faciale de la cycloaddition (Schéma 39).

⁵⁶ Communication orale, Journées de l'Ecole Doctorale de Chimie Moléculaire, Paris Centre, Université Pierre et Marie Curie, **septembre 2003**.

⁵⁷ Les détails précis de cette synthèse et les progrès réalisés depuis n'ont pas cependant été révélés.

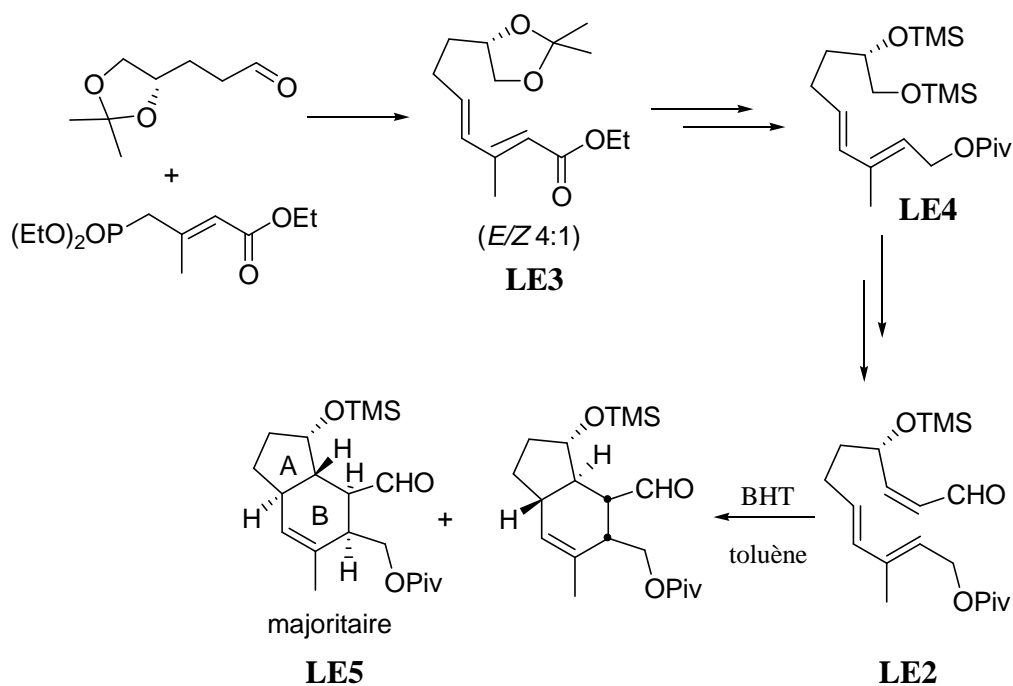


Schéma 39 : Synthèse d'un modèle du bicyclic AB par Lett

L'originalité de l'enchaînement des cycles DEF (6-6-7) du FR182877 a par ailleurs conduit un certain nombre d'équipes à concentrer leurs efforts sur la synthèse de cette partie de la molécule.

B. Voies de synthèse du tricycle DEF du FR182877

1. Approche d'Armstrong

Armstrong⁵⁸ a développé une nouvelle stratégie pour accéder au système tétrahydropyranopyranone présent dans le système 6-6-7 du produit naturel (Schéma 40).

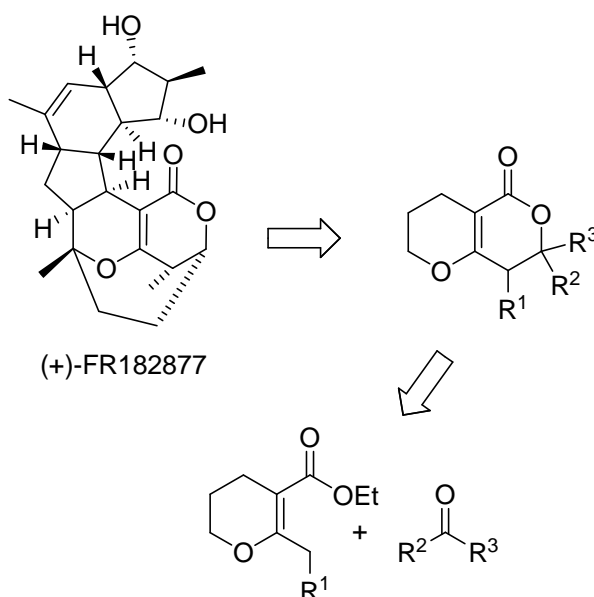


Schéma 40 : Stratégie pour la construction du tricycle DEF par Armstrong

La stratégie envisagée fait appel à la γ -déprotonation d'un ester pyranique suivie du piégeage par un composé carbonylé. L'ester initial est obtenu à partir du 1,3-dibromopropane et de l'acétoacétate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium au reflux de l'éthanol. Suivant les conditions optimisées, celui-ci est ensuite traité par le LDA en présence de DMPU, l'anion résultant étant piégé par un aldéhyde ou une cétone pour conduire au système bicyclique correspondant (39%-81%), modèle du cycle DEF du FR182877 (Schéma 41).

⁵⁸ Armstrong, A.; Goldberg, F. W.; Sandham, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4585-4587.

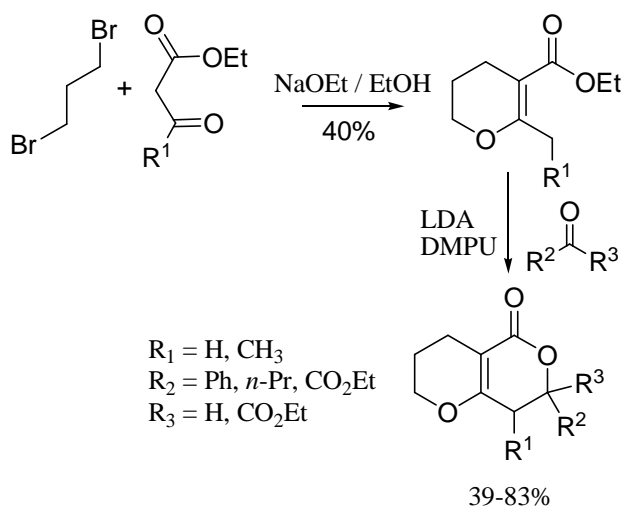


Schéma 41 : Synthèse de tétrahydropyranones par Armstrong

La synthèse du système tricyclique DEF par métathèse a été ensuite envisagée⁵⁹ à partir de cette méthodologie mais jusqu'à ce jour sans succès.

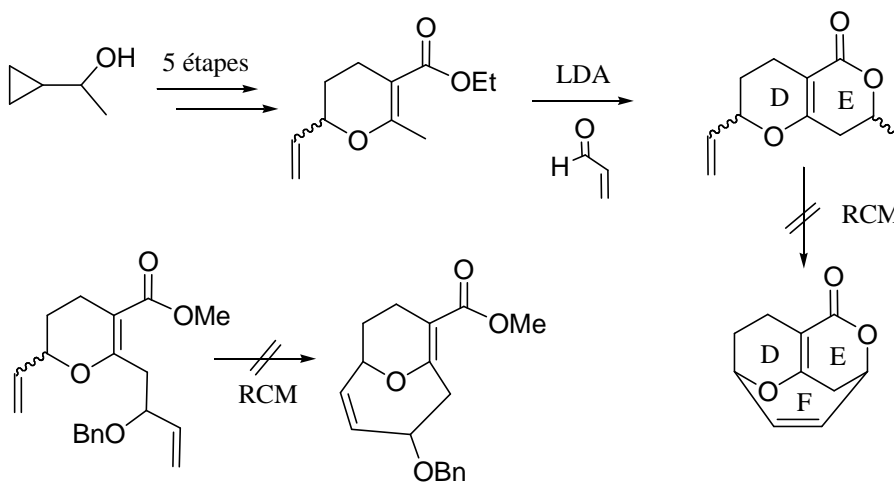


Schéma 42 : Tentatives de fermeture des cycles DEF par métathèse

⁵⁹ Goldberg, F.; Armstrong, A.; Sandham, D. *Studies toward the Synthesis of FR182877*, Belgian Organic Synthesis Symposium, **2002**, Namur, Poster TU076.

2. Approche de Clarke

Une stratégie pour la synthèse du tricycle DEF de l'acide hexacyclinique a également été mise au point par Clarke.⁶⁰ Cette approche repose sur le piégeage nucléophile d'un ion oxonium intermédiaire (**CL5**). Celui-ci proviendrait lui-même de l'iodocyclisation transannulaire de la fonction cétone d'un groupement céto-ester sur un équivalent de carbocation, dérivant d'une double liaison incorporée dans un cycle à neuf chaînons **CL6** (Schéma 43).

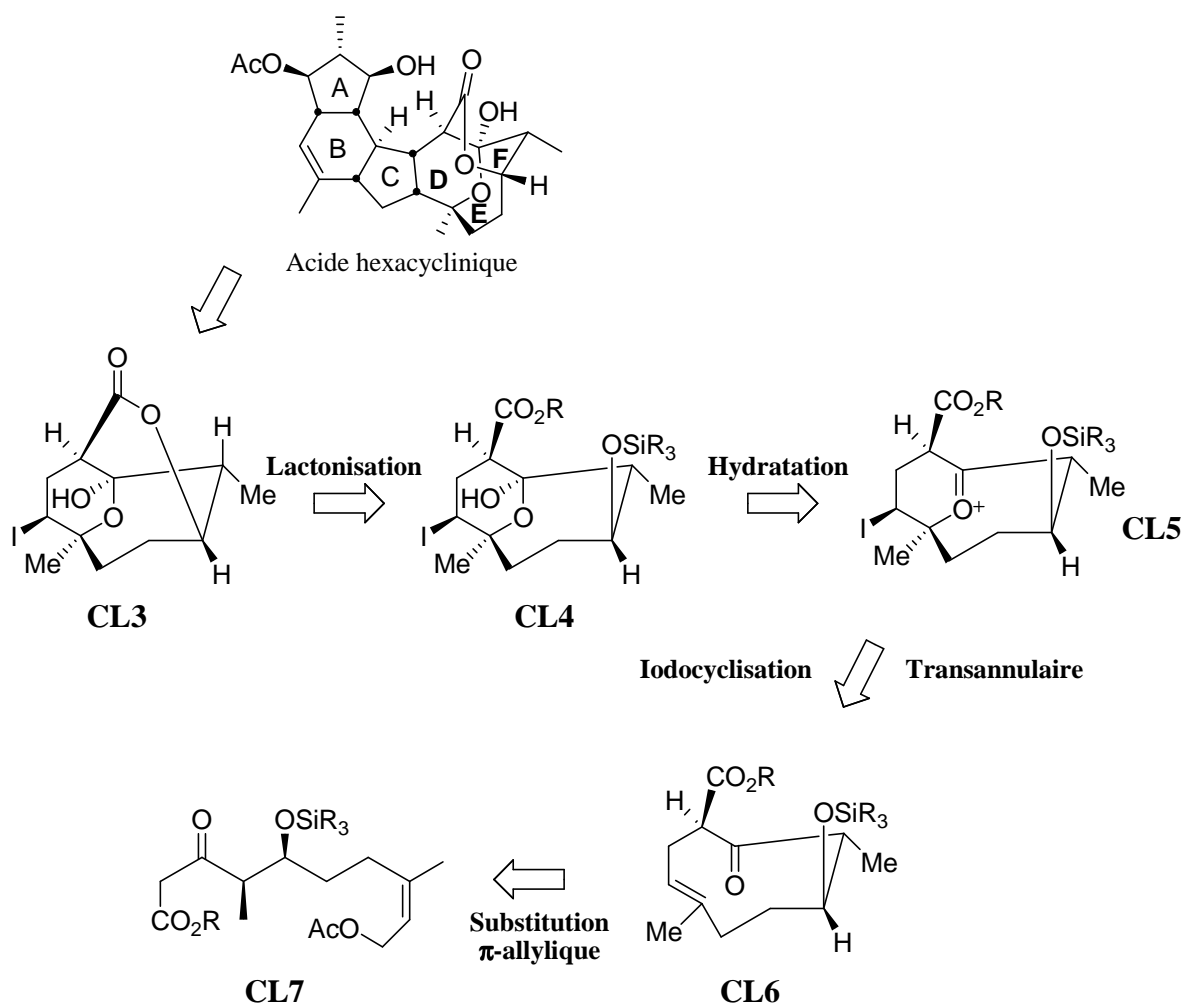
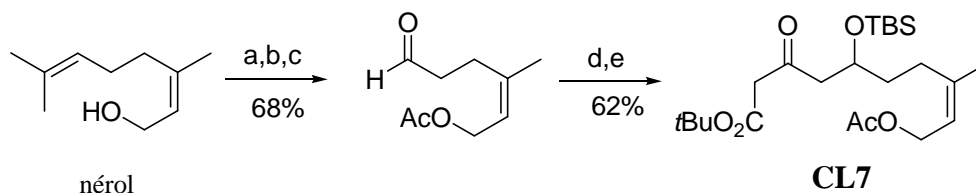


Schéma 43 : Rétrosynthèse pour l'accès au système tricyclique DEF par Clarke

⁶⁰ Clarke, P. A.; Grist, M.; Ebdén, M.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2003**, 1560-1561.

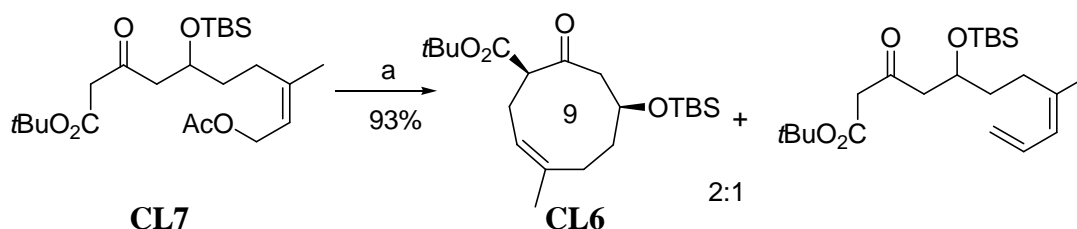
La synthèse du cycle modèle à neuf chaînons **CL6** (dépourvu d'un méthyle en α des groupements OTBS et céto-ester) est réalisée à partir de la cyclisation intramoléculaire d'un complexe π -allylique issu d'un précurseur **CL7**, dérivé du nérol (Schéma 44).



Conditions et réactifs : (a) Ac_2O , pyr, 100%; (b) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 89%; (c) HIO_4 , THF, H_2O , 76%; (d) $t\text{BuO}-\text{C}(\text{OTMS})=\text{CHC}(\text{OTMS})=\text{CH}_2$, TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C , 79%; (e) TBSOTf, Pyr, -30°C , 78%.

Schéma 44 : Synthèse du précurseur du cycle à neuf chaînons par Clarke

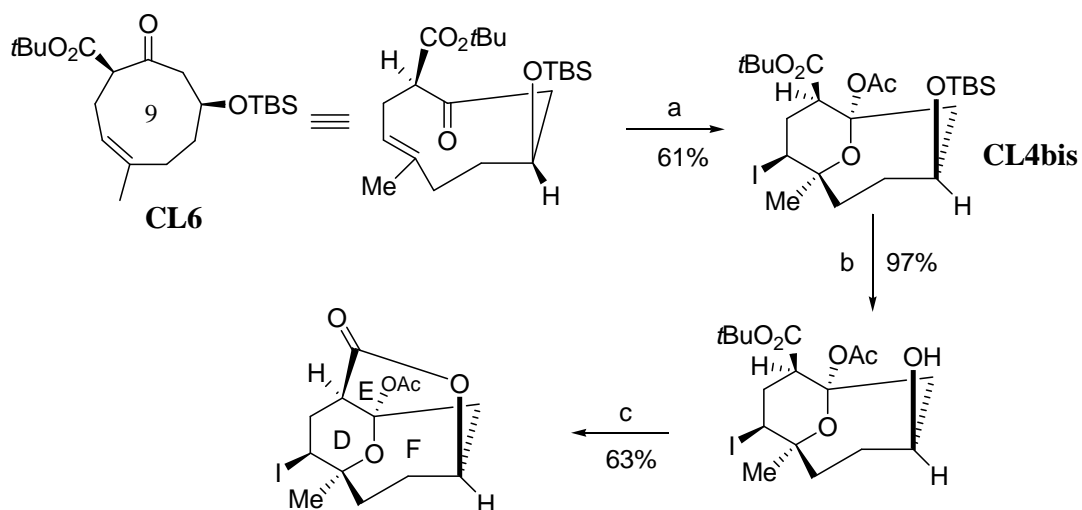
Dans les conditions optimisées, le cycle à neuf chaînons attendu **CL6** est obtenu avec le composé résultant de la simple élimination du complexe π -allylique sous la forme d'un mélange difficilement séparable (Schéma 46).



Conditions et réactifs : (a) NaH, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 5 mol%, dppe, 10 mol%, THF, reflux, 93%, 2:1.

Schéma 45 : Synthèse du cycle **CL6** à 9 chaînons

Le composé **CL6** est alors engagé dans une réaction d'iodocyclisation transannulaire en présence d'hypoiodite d'acétyle dans l'acide acétique. La formation intermédiaire de l'ion iodonium induit la cyclisation (selon un mécanisme encore non élucidé) du composé cyclique suivi du piégeage de l'ion oxonium **CL5** intermédiaire pour donner le composé **CL4bis** espéré. La libération de la fonction hydroxyle et l'hydrolyse de l'ester conduit à une réaction de lactonisation donnant ainsi accès au système tricyclique DEF de l'acide hexacyclinique (Schéma 46).

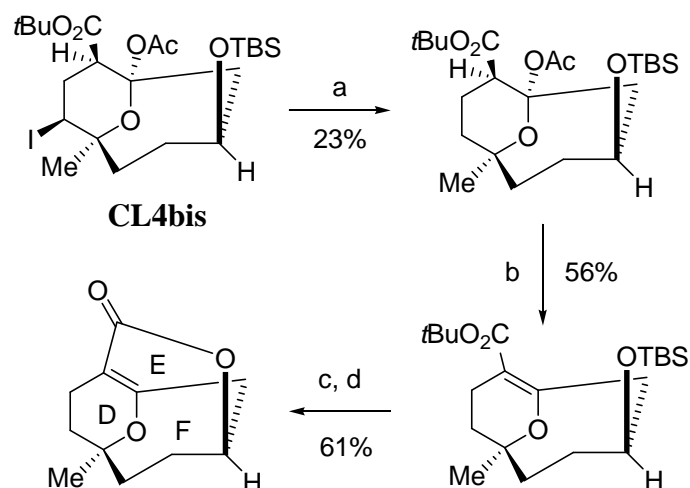


Conditions et réactifs : (a) AcOI, AcOH, 61%; (b) 40% HF/MeCN, 97%; (c) TFA, CH₂Cl₂, 63%.

Schéma 46 : Iodocyclisation transannulaire par Clarke pour la synthèse du tricycle DEF

Récemment,⁶¹ Clarke a adapté cette approche à la synthèse du cycle DEF du FR182877 à partir de l'intermédiaire **CL4bis** après réduction de l'iode, élimination du groupement acétate et lactonisation (Schéma 47).

⁶¹ Clarke, P. A.; Gristt, M.; Ebden, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 927-929.



Conditions et réactifs : (a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Bu_3N , HCO_2H , DMF, 23%; (b) DBU, MeCN, Δ ; (c) 40% HF/MeCN, 97%; (d) TFA, CH_2Cl_2 , 63%.

Schéma 47 : Synthèse du tricycle DEF du FR182877 par Clarke

C. Approche intermoléculaire de Banwell

Banwell⁶² a décrit une approche nouvelle appliquée à la synthèse de la spynosine A pour la construction du motif 5-6-5 de type *as*-indacène que l'on retrouve dans le FR182877. Cette étude modèle se distingue des autres approches évoquées jusqu'à présent dans la mesure où elle consiste à construire le cœur tricyclique du produit naturel selon une stratégie impliquant une réaction de Diels-Alder intermoléculaire et non intramoléculaire (Schéma 48).

⁶² Banwell, M.; Hockless, D.; Jarrott, B.; Kelly, B.; Knill, A.; Longmore, R.; Simpson, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3555-3558.

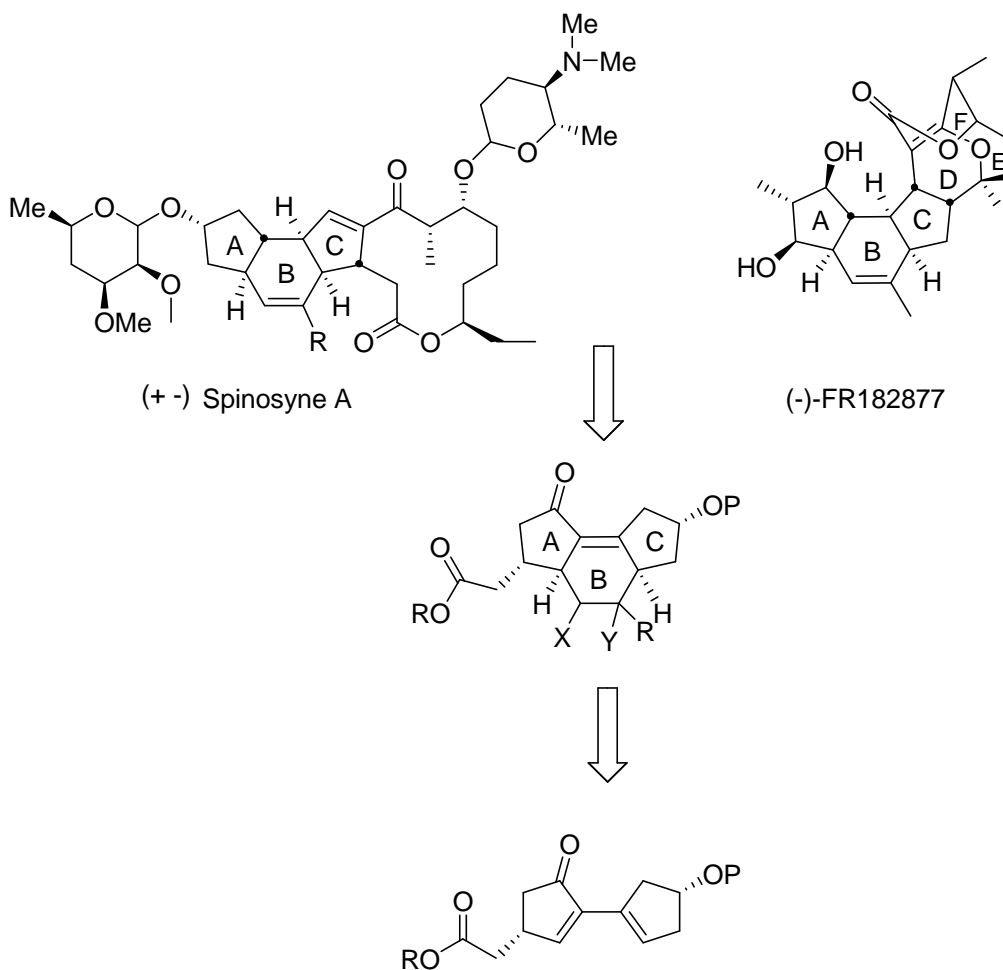
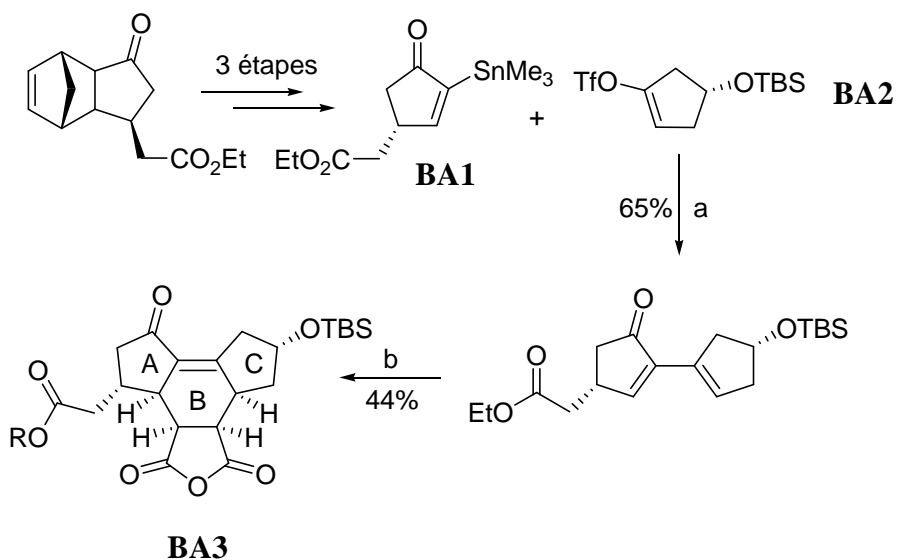


Schéma 48 : Stratégie pour la synthèse intermoléculaire du tricycle ABC par Banwell

La synthèse du diène est réalisée par couplage de Stille entre un vinyl stannane (**BA1**) et un vinyl triflate (**BA2**) dérivé de la 4-hydroxycyclopenténone. Le diène obtenu est ensuite engagé dans une réaction de Diels-Alder sous-haute pression (19 kbar, TA, 2h) en présence d'anhydride maléique pour conduire à un seul adduit tricyclique identifiable avec un rendement de 44% (Schéma 49).



Conditions et réactifs : (a) $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (cat.), LiCl (3 equiv), NMP, 20°C , 16h, 65%; (b) anhydride maléique, CH_2Cl_2 , 19 kbar, TA, 2h, 44%.

Schéma 49 : Synthèse de systèmes *as*-indacènes par Banwell

L'accès à cet intermédiaire tricyclique modèle montre qu'il est possible de construire le tricycle ABC du FR182877 selon une stratégie complémentaire des réactions de cycloaddition intramoléculaire.

Au début de notre travail, seule l'approche tandem développée par Sorensen était connue. Dans le cadre d'un programme ambitieux de synthèse totale du FR182877 nouvellement entamé au laboratoire, nous avons choisi d'adopter une démarche originale ne faisant pas appel à une stratégie de cyclisation intramoléculaire pour construire le système tricyclique ABC du produit naturel.

La partie suivante décrit la stratégie qui a été adoptée pour développer une synthèse asymétrique du FR182877 fondée sur une approche convergente de type intermoléculaire.

C'est en parcourant la littérature relative aux produits naturels récemment découverts, dans le but d'entamer un nouveau projet de synthèse totale au laboratoire que notre attention s'est portée sur la structure et les propriétés particulièrement originales du FR182877. Suite aux nombreux travaux réalisés au laboratoire sur le taxol, il s'agit du second projet portant sur la synthèse d'un composé antimitotique.

IV. Rétrosynthèse du FR182877

A. Rétrosynthèse globale

La rétrosynthèse globale du FR182877 se propose de construire le système hexacyclique en greffant les cycles D, E et F sur un précurseur avancé fonctionnalisé du tricycle ABC du FR182877 (Schéma 50).

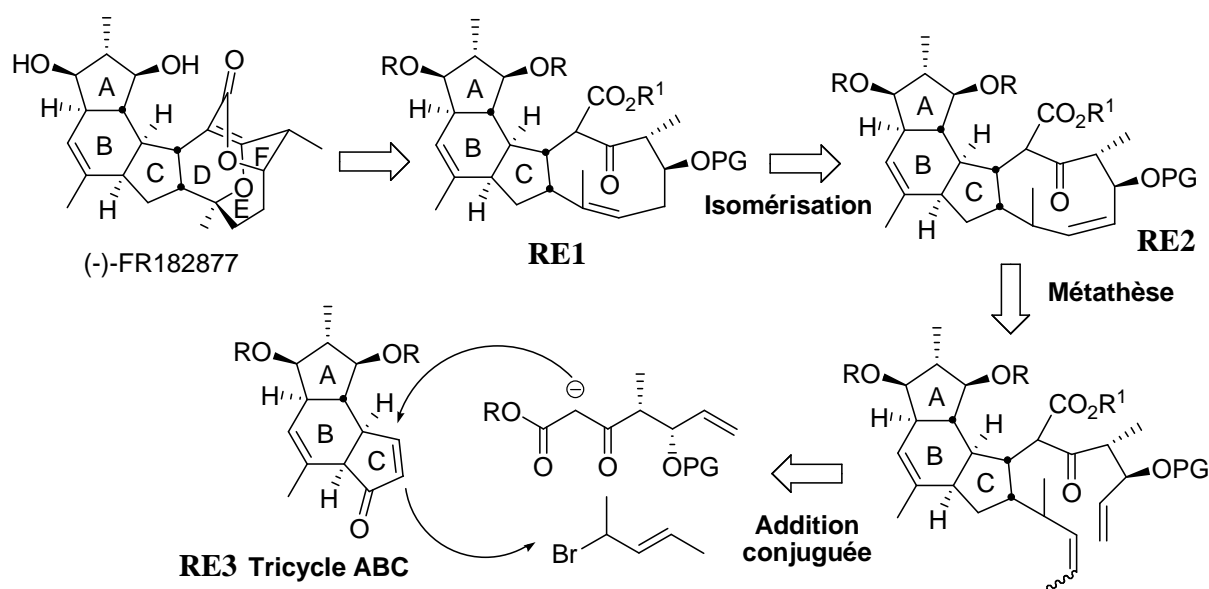


Schéma 50: Rétrosynthèse du FR182877

L'éther d'énol ponté est déconnecté et la lactone est ouverte pour conduire à l'intermédiaire tétracyclique **RE1** correspondant, lui-même obtenu après migration de la double liaison en position plus substituée. Le cycle à neuf chaînons **RE2** serait construit par métathèse des oléfines. Le précurseur de cette réaction proviendrait de l'addition de Michael d'un céto-ester fonctionnalisé sur le système tricyclique ABC (**RE3**) suivi du piégeage de l'énolate résultant (en SN2 ou SN2' indifféremment) par un bromure allylique.

Nous avons concentré nos efforts au cours de ces trois années sur la synthèse asymétrique de l'intermédiaire tricyclique ABC (**RE3**) dont la rétrosynthèse fait intervenir comme étape-clé une réaction de Diels-Alder de type intermoléculaire ainsi qu'une réaction de métathèse d'ényne (Schéma 51).

B. Rétrosynthèse du tricycle ABC

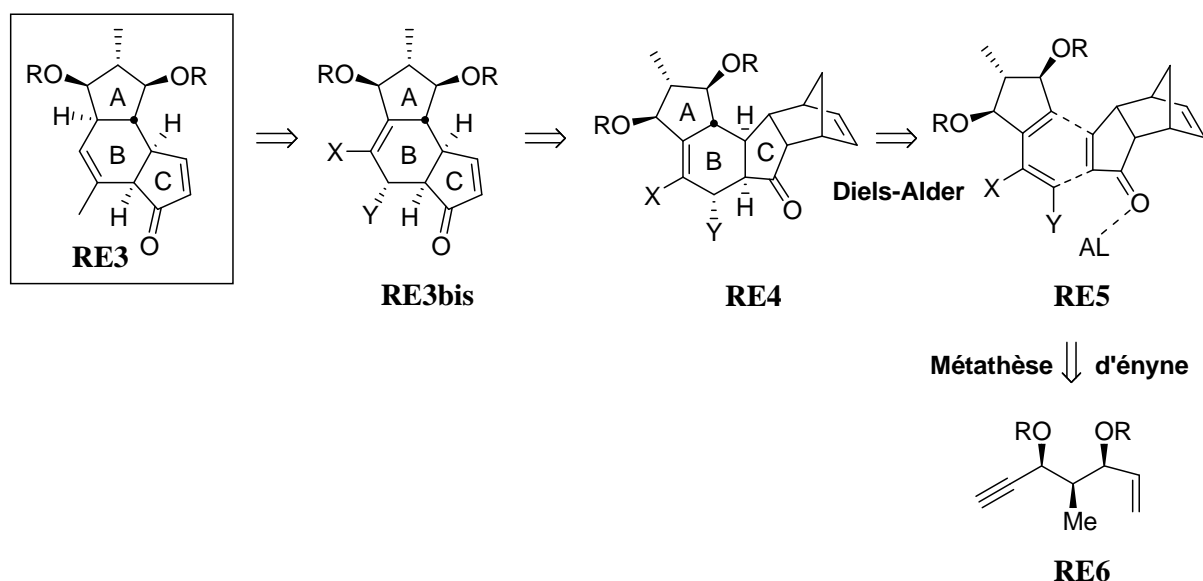


Schéma 51: Rétrosynthèse du tricycle ABC du FR182877

Après une migration de la double liaison interne du cycle B (**RE3bis**) et libération de la double liaison du cycle C suite à une réaction de rétro Diels-Alder, il serait possible d'accéder au polycycle **RE4** suivant une réaction de Diels-Alder intermoléculaire impliquant un diène fonctionnalisé, précurseur du cycle A, et une énone encombrée. Le diène **RE5** serait lui-même issu de la réaction de métathèse cyclisante d'une ényne énantiopure **RE6** (Schéma 52).

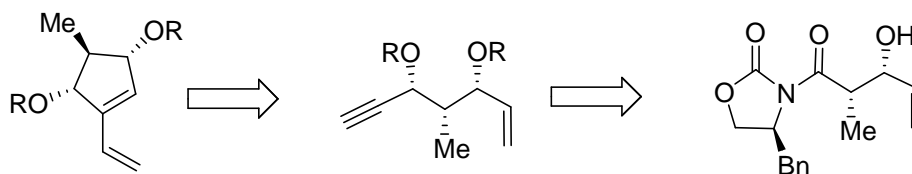


Schéma 52: Rétrosynthèse d'un précurseur du cycle A

L'utilisation d'une cétone tricyclique encombrée et d'un acide de Lewis devrait permettre de contrôler la régio et la stéréochimie de la cycloaddition en faveur d'une sélectivité *exo* pour installer simultanément quatre centres asymétriques avec la bonne configuration. Takano a utilisé avec succès une stratégie similaire pour la synthèse totale de l'oestrone⁶³ (Schéma 53).

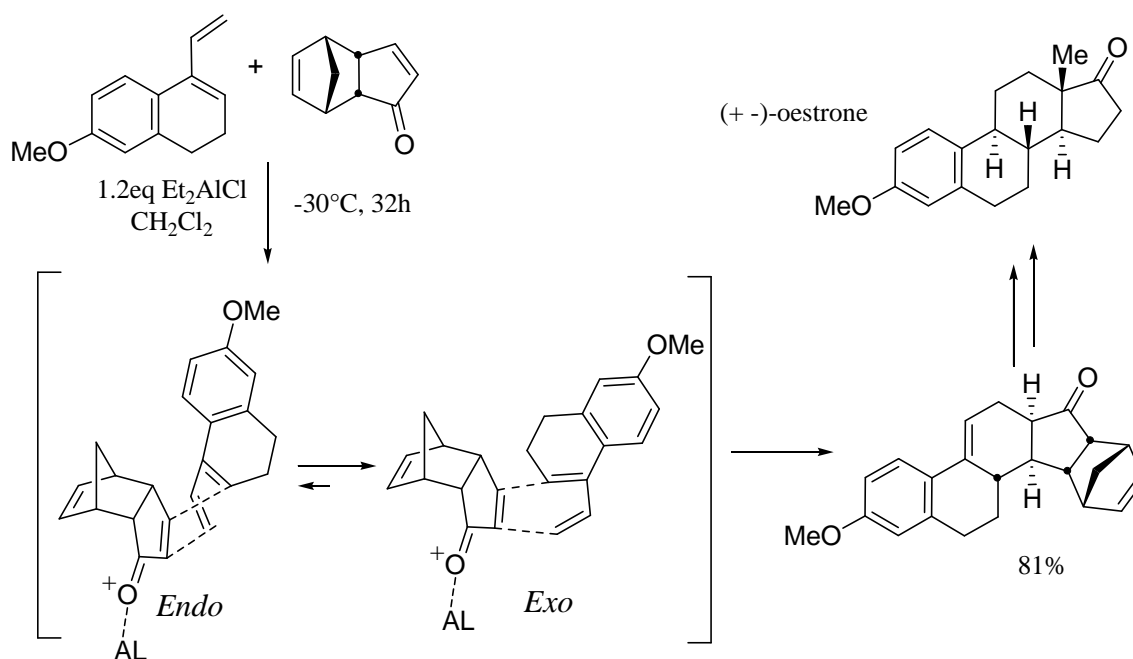


Schéma 53 : Synthèse totale de l'oestrone par Takano

Lorsque ces travaux ont été entamés en novembre 2001, la configuration (+) du FR182877 avait été rapportée comme étant celle du produit naturel. Ce n'est qu'un an plus tard que sa configuration absolue a été révisée.⁶⁴ La synthèse des intermédiaires décrite ici s'appliquerait ainsi à la synthèse de l'énantiomère du produit naturel.

⁶³ Takano, S.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1909-1910.

⁶⁴ Yoshimura, S.; Sato, B.; Hori, Y.; Kinoshita, T.; Takase, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2002**, 55, 615-622 et *J. Antibiot.* **2002**, 55, C1.

La première étape clé de ce schéma rétrosynthétique fait intervenir une étape de métathèse ène-yne, réaction dont les principales caractéristiques seront présentées dans l'étude bibliographique suivante.

CHAPITRE II

La réaction de métathèse ène-yne : bibliographie

Chapitre II : La réaction de métathèse ène-yne : Bibliographie

Le terme métathèse décrit l'échange de liaisons covalentes entre deux molécules. Lorsque deux oléfines sont impliquées, il désigne la redistribution statistique de doubles liaisons carbone-carbone entre deux alcènes (Schéma 54).

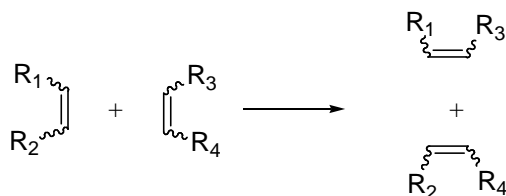


Schéma 54 : Principe général de la réaction de métathèse

La métathèse des oléfines, catalysée par les métaux de transition, est connue depuis près de 40 ans dans la chimie des polymères. Ce n'est qu'à partir des années 1990 avec le développement de nouveaux catalyseurs par Schrock⁶⁵ et Grubbs⁶⁶, que cette réaction, autrefois limitée à des oléfines simples non fonctionnalisées, est devenue un outil puissant en chimie de synthèse.⁶⁷

⁶⁵ Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

⁶⁶ Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.

⁶⁷ On pourra consulter plus spécifiquement les revues suivantes :

Grubbs, R. H.; Miller, S.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452.

Schmalz, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *28*, 446-452.

Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2036-2056.

Alkene Metathesis in Organic Metathesis, ed. Fürstner, A.; Springer, Berlin, **1998**.

Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 371-388.

Chang, S.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450.

Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.

Grubbs, R. H.; Trnka, R. R. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.

Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633.

Handbook of Metathesis, Grubbs, R. H. **2003**, Wiley, 3 volumes.

Pour un exposé concis de synthèse de molécules complexes par métathèse des oléfines :

Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. In *Classics in Total Synthesis, Part II*, Wiley VCH, Weinheim, Germany, **2003**, 160-210.

Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238.

Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, K.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.;

Harrity, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 8-23.

Tetrahedron Chair Lecture Notes, Metathesis and Beyond, Fürstner, A.; 10th Belgian Organic Synthesis Symposium, Louvain-la-Neuve, Belgique, 12 juillet **2004**.

Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.

La métathèse induite par des complexes carbéniques peut avoir lieu entre deux alcènes -on parle alors de métathèse des oléfines ou ène-ène-, entre un alcène et un alcyne dans le cadre de la métathèse ène-yne ou bien entre deux alcyne.⁶⁸ Cette réaction peut être conduite de manière intramoléculaire (fermeture de cycle, abrégée en anglais RCM pour Ring-Closing Metathesis) ou intermoléculaire (métathèse croisée ou CM pour Cross-Metathesis). Une réaction de polymérisation est également susceptible d'intervenir entre diènes acycliques (ADMET pour Acyclic Diene Metathesis Polymerisation) ou bien lors de l'ouverture de systèmes cycliques tendus (ROMP : Ring-Opening Metathesis Polymerisation) (Schéma 55).

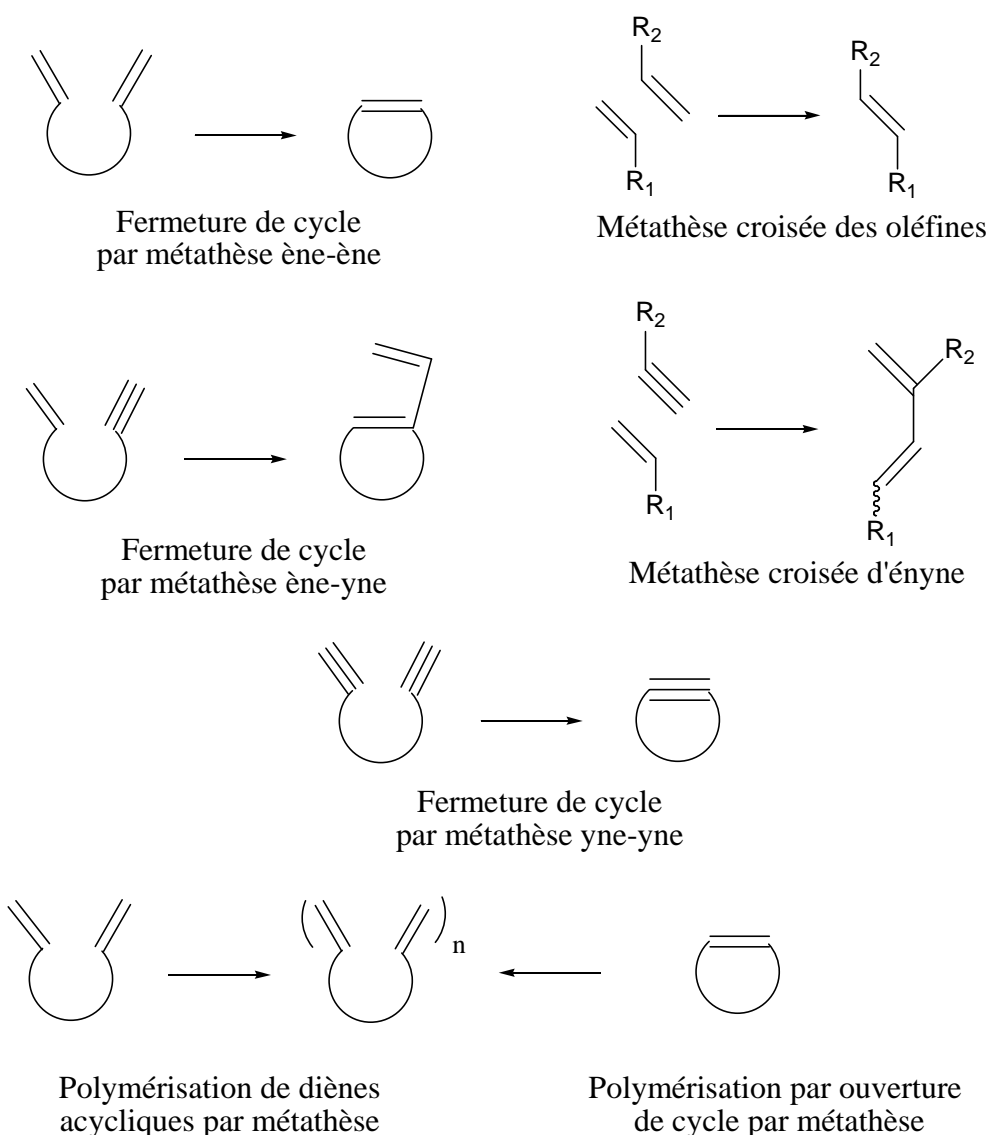


Schéma 55 : Les grandes classes de réaction de métathèse

⁶⁸ Des catalyseurs à base de tungstène ou de molybdène ont été développés pour réaliser une métathèse de type yne-yne. Cette chimie ne sera pas évoquée ici. On pourra consulter : Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012-3043 et Schrock, R. R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 145-180.

Pour une application récente en synthèse totale : Fürstner, A.; Castanet, A. S.; Radkowski, K.; Lehmann, C. W. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1521-1528.

Plusieurs combinaisons de ces réactions-type de métathèse sont envisageables au cours de séquences en tandem ou domino.⁶⁹

Seule la réaction de métathèse ène-yne sera présentée ici en dressant un bref panorama de la diversité des transformations qu'il est possible d'envisager. Pour différents exposés particulièrement détaillés, on pourra se reporter aux récentes revues parues.^{70,71,72}

Après un exposé des caractéristiques générales d'une telle transformation, les réactions de fermeture de cycle par métathèse d'ényne seront abordées avant d'évoquer les extensions envisagées dans le domaine des réactions intermoléculaires ou en tandem ainsi que leurs applications en synthèse totale.

I. La métathèse ène-yne : généralités

La réaction de métathèse des oléfines libère de l'éthylène, un gaz volatile, ce qui n'est pas le cas de la métathèse d'ényne qui résulte globalement de la migration du résidu alkylidène de l'alcène vers l'alcyne pour former un diène conjugué (Schéma 56).

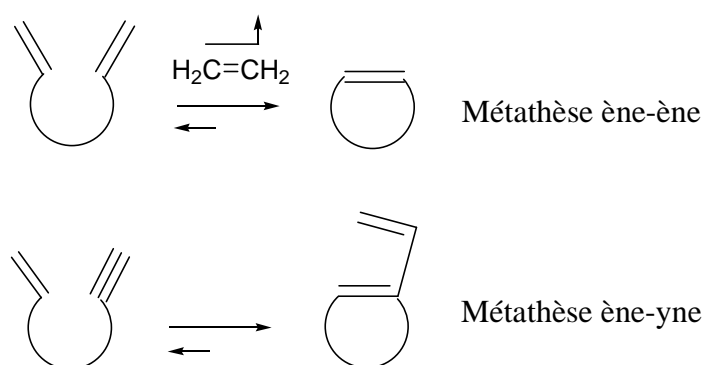


Schéma 56 : Schéma général de la métathèse ène-yne

En l'absence de paramètres entropiques favorables sans libération d'éthylène, la force motrice de cette réaction de réorganisation interne des liaisons d'une ényne est liée à un paramètre enthalpique favorable suite à la formation d'un diène conjugué. Il s'agit par ailleurs d'une réaction dite à économie d'atomes selon la définition de Trost.⁷³

⁶⁹ Pour une classification de ces réactions de type domino : Poli, G.; Giambastiani, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9456-9459.

⁷⁰ Mori, M. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, 1, 133-154.

⁷¹ Poulsen, C. S.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, 1, 1-18.

⁷² Diver, S. T.; Giessert, A. *J. Chem. Rev.* **2004**, 104, 1317-1382.

⁷³ Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695-705.

Parallèlement à la métathèse des oléfines, la réaction de métathèse des énynes suscite un intérêt croissant dans la mesure où le diène-1,3 formé peut être le précurseur d'un ensemble de transformations ultérieures et notamment de réactions de Diels-Alder. C'est cette caractéristique que nous avons privilégiée dans la rétrosynthèse du FR182877.

1. Les catalyseurs de 1^{ère} génération

Les catalyseurs à base de ruthénium ou de molybdène développés par Schrock et Grubbs (Schéma 57) qui sont aisément accessibles (aujourd'hui commerciaux), simples à utiliser et tolérants (pour le catalyseur de Grubbs⁷⁴ notamment) vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels ont permis d'accroître considérablement le potentiel de la réaction de métathèse.

Pour une présentation détaillée de la synthèse et de la réactivité de ces catalyseurs, on pourra consulter les différentes références citées.⁷⁵

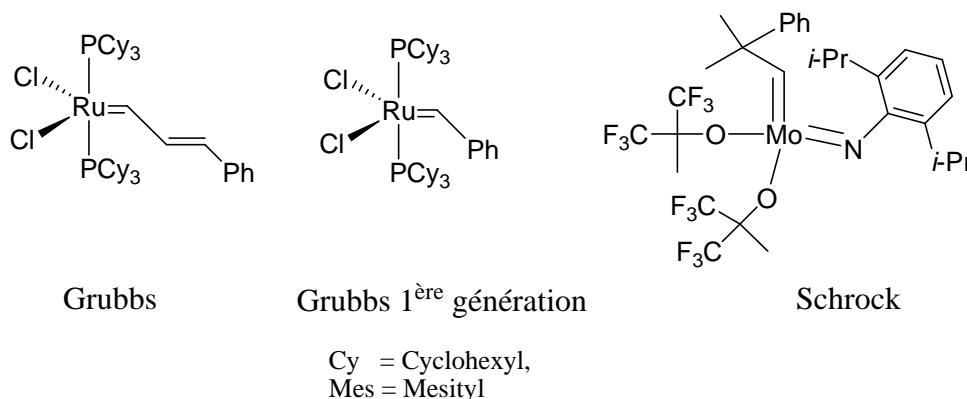


Schéma 57 : Les catalyseurs historiques de métathèse

⁷⁴ Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2039-2041.

Schwab, R. H.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100-110.

⁷⁵ Cf note 67.

2. Les catalyseurs de 2^{ème} génération

Hermann,⁷⁶ Grubbs,⁷⁷ et Nolan⁷⁸ (Schéma 58) ont par la suite mis au point indépendamment un ensemble de catalyseurs particulièrement actifs pour la métathèse des oléfines qui ont été utilisés également avec succès pour la métathèse ène-yne. Il s'agit de ceux obtenus suite au remplacement d'un ligand tricyclohexylphosphine par un carbène de type *N*-hétérocyclique imidazolidinène,⁷⁹ ce qui a permis d'améliorer significativement leur efficacité (meilleure efficacité catalytique, stabilité thermique plus importante, robustesse). D'autres catalyseurs incorporant ce type de ligands ont été ensuite développés parmi lesquels le plus célèbre est sans doute celui de Hoveyda-Grubbs.^{80,81}

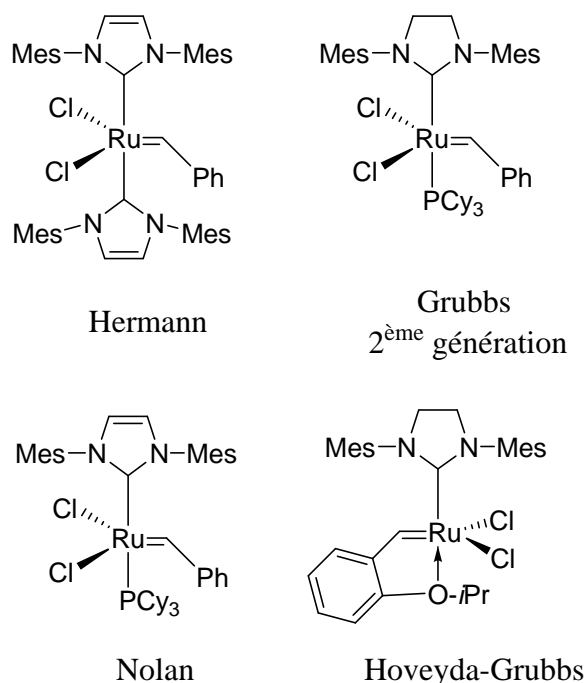


Schéma 58 : Catalyseurs de métathèse de seconde génération

⁷⁶ Weskaamp, T.; Scattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Hermann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2490-2493.

⁷⁷ Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 953-956.

⁷⁸ Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2674-2678.

⁷⁹ Pour des revues sur la chimie des carbènes hétérocycliques :

Arduengo, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 913-921.

Enders, D. J. *Organomet. Chem.* **2001**, 70, 617-618.

⁸⁰ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168-8179.

Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4954-4955.

⁸¹ Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9973-9976.

En revanche, les catalyseurs au molybdène, développés par Schrock,^{82,83} particulièrement puissants pour la métathèse des oléfines mais difficiles cependant à manipuler et peu tolérants pour certaines fonctions organiques, n'ont été que peu utilisés pour la métathèse d'ényne.

Outre ces complexes carbéniques de ruthénium, des complexes de métaux de transition, Pd (II), Pt (II), Ir(I), Ga (II)⁸⁴ ou Au (I)⁸⁵ sont également susceptibles de catalyser les réactions de cyclisation des énynes. Ces réactions, qui ne seront pas détaillées ici, ont fait l'objet d'une revue récente.⁸⁶

II. La métathèse ène-yne intramoléculaire

A. Caractéristiques générales : synthèse de cycles à 5 et 6 chaînons

1. Premier exemple par Mori

C'est en 1994 que Mori⁸⁷ décrit la première réaction de métathèse d'énynes catalysée par un complexe carbénique de ruthénium (Schéma 59).

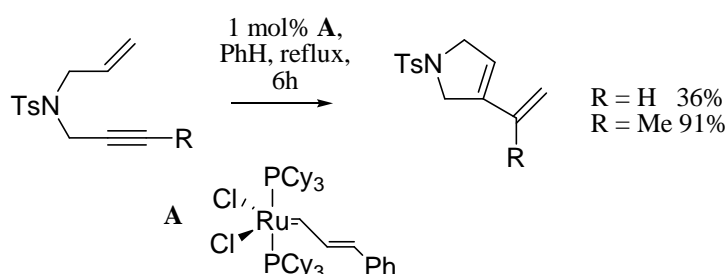


Schéma 59 : Premier exemple de métathèse ène-yne par Mori

⁸² Murdzek, J. S.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1987**, 6, 1373-1374.

⁸³ Pour une revue récente : Schrock, R. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8147-8153.

⁸⁴ Chatani, N.; Inoue, H.; Kotsuma, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10294-10295.

⁸⁵ Mamane, V.; Gress, T.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8654-8655.

⁸⁶ Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 813-834.

On pourra consulter également : Harrak, Y.; Blazykowski, C.; Bernard, M.; Carriou, K.; Mainetti, E.; Mourie, V.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8656-8657.

⁸⁷ Kinoshita, M.; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020-1022.

2. Influence de la substitution

La nature de la substitution au niveau de la double et de la triple liaison a une influence importante sur l'issue de la réaction⁸⁸ (Schéma 60). La substitution de la fonction alcyne modifie la vitesse et le rendement global de la réaction. Les substituants alkyles sont en général tolérés bien qu'une chute des rendements soit observée. La présence de groupes électroattracteurs (de type esters) ou triméthylsilyles conduit à une diminution sensible des rendements tandis que les alcynes terminaux présentent en général des taux de conversion plus faibles que les alcynes substitués.

Enyne	Catalyseur	Produit
	Grubbs I	 R = H 36% R = Me 91% R = CO ₂ Me 18% R = TMS 7% Mori
	Nolan Grubbs II Nolan	 R = H 89% R = Me 56% R = CO ₂ Me 20% Fürstner et Mori
	Nolan Grubbs II Nolan	 R = H 97% R = Me 50% R = Ph 67% Fürstner et Mori
	Nolan Nolan	 R = Me 34% R = CH ₂ OAc 41% Mori
	Grubbs II	 95% Kozmin

Schéma 60 : Influence de la substitution sur la métathèse ène-yne

⁸⁸ Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 678-693.

Des exemples de cyclisation d'énynes portant des triples liaisons substituées par des groupements silyles⁸⁹ ou un éther silylé^{90,91} ont été décrits. Il semble cependant que ces exemples ne relèvent pas d'une tendance générale et dépendent du substrat engagé (substitution, taille du cycle à former) comme de la nature du catalyseur.

La présence d'un substituant sur la fonction alcène influence également le cours de la réaction pour conduire dans certains cas à la formation de nouveaux produits isomères comme un isomère cyclique à six chaînons ou bien un cyclopropane bicyclique^{92,93} (Schéma 61).

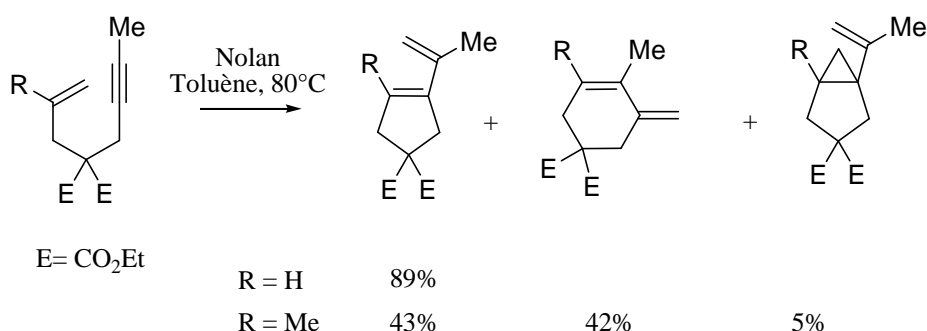


Schéma 61 : Formation d'isomères cycliques par métathèse ène-yne

⁸⁹ Clark, J. S.; Elustondo, F.; Trevitt, G. P.; Boyall, D.; Robertson, J.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Stammen, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1973-1982.

⁹⁰ Schramm, M. P.; Reddy, D. S.; Kozmin, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4274-4277.

⁹¹ Pour un exemple de cyclisation portant un boronate : Renaud, J.; Graf, C. D.; Oberer, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3101-3104.

⁹² Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3236-3253.

⁹³ Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 678-693.

3. Mécanisme couramment proposé

Le mécanisme de cette réaction n'a été que peu étudié^{94,95} en comparaison de celui de la métathèse des oléfines qui est aujourd'hui bien décrit.⁹⁶ La difficulté réside dans le fait que deux sites de coordination sont envisageables pour le carbène : au niveau de l'oléfine ou de la triple liaison. La coordination sur ces deux sites conduit au même produit selon deux chemins réactionnels différents. Les résultats obtenus suite aux travaux pionniers de Mori ont cependant permis de mettre en évidence les traits caractéristiques d'une telle réaction.

Globalement, deux chemins réactionnels peuvent être envisagés pour la réaction de métathèse cyclisante des énynes catalysée par un complexe de ruthénium (Schéma 62, page suivante).

⁹⁴ Pour une revue récente : Lloyd-Jones, G. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215-236.

⁹⁵ Pour une étude approfondie d'un tel mécanisme, on pourra se reporter à une thèse du laboratoire par Royer, F : *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2004**.

⁹⁶ Pour un exposé de principes mécanistiques généraux applicables à la métathèse des oléfines : Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554. et Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415.
Pour une étude théorique : Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496-3510 et références citées.
Bernardi, F.; Bottoni, A.; Miscione, G. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 940-947.
Adlhart, C.; Chen, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4484-4487.
Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8965-8973.
Vyboischikov, S. F.; Bühl, M.; Thiel, W. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3962-3975.
Aagaard, O. M.; Meier, R. J.; Buda, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7174-7182.

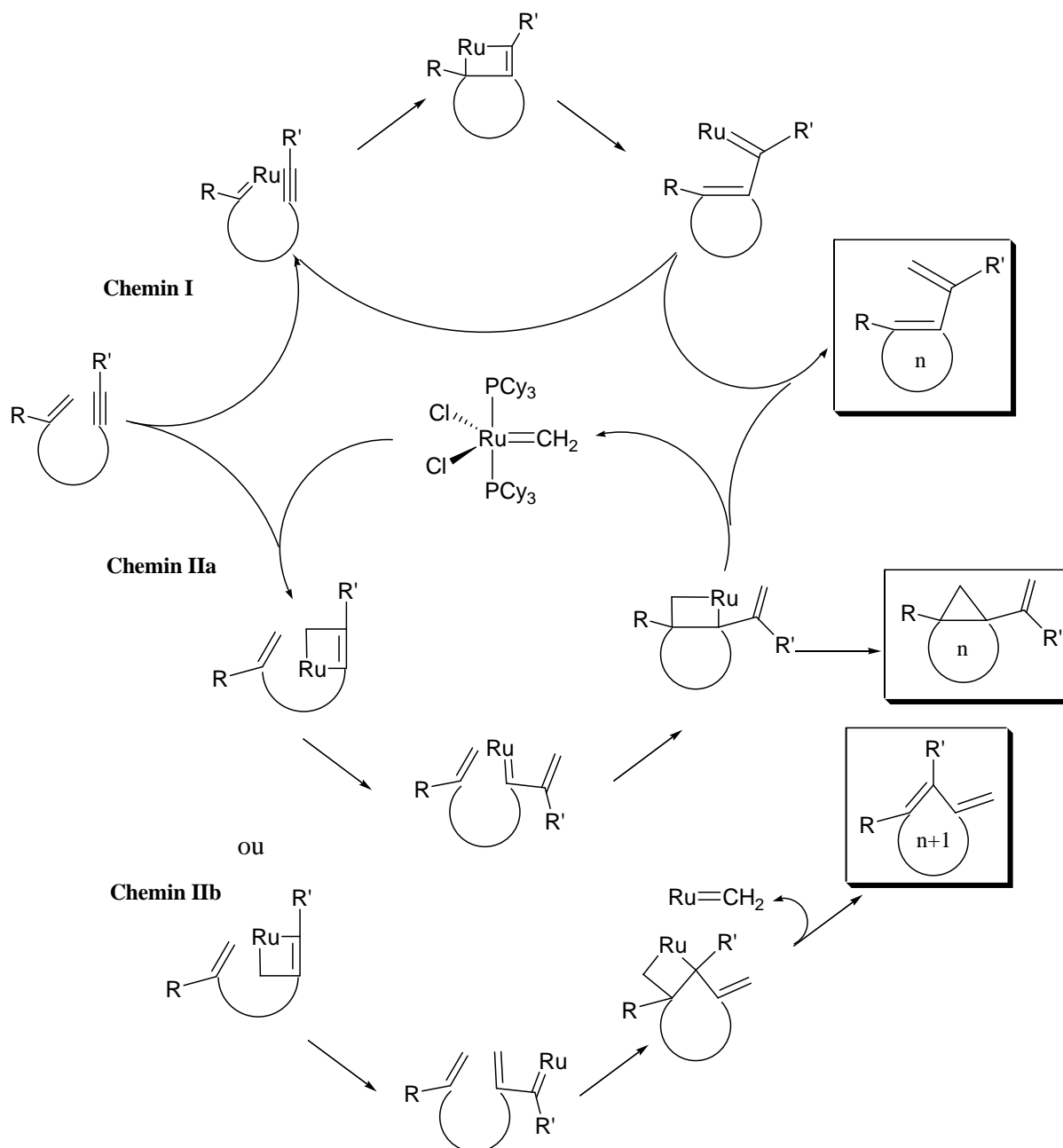


Schéma 62 : Mécanisme proposé pour la métathèse ène-yne

L'espèce catalytique active est le complexe méthylénique L_2RuCH_2 généré après le premier cycle catalytique. Si la complexation de l'espèce carbénique s'effectue en premier lieu au niveau de l'oléfine (**Chemin I**), une série de cycloadditions [2+2], formant un ruthénacyclobutène,⁹⁷ suivies de rétro-cycloadditions peuvent être envisagées pour conduire au diène-1,3.

⁹⁷ La formation de ce type d'intermédiaire pour la métathèse des oléfines a été postulée par Chauvin : Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161-176 et rationalisée par Katz : Katz, T. J. *Adv. Organomet.*

En revanche, dans le cas d'une coordination avec la partie alcyne (**Chemin II**), deux ruthénacyclobutènes régioisomères sont susceptibles de se former. Il est vraisemblable que les deux voies puissent être impliquées compte tenu de la structure des sous-produits également obtenus. Dans le cas d'une substitution géminale de la double liaison, une réaction initiale avec la partie alcyne prédomine. L'obtention d'un cyclopropane résulte alors d'une élimination réductrice du ruthénium au niveau du ruthénacyclobutène ; celle du cycle à six chaînons étant liée à la réaction du second régioisomère. Un mécanisme ne s'inspirant pas de celui proposé par Chauvin, c'est-à-dire impliquant une espèce catalytique qui ne porterait pas de carbène, ne peut cependant être exclue à ce stade.

4. Etude comparative métathèse ène-ène / ène-yne

Deux exemples de comparaison des vitesses de réaction de la métathèse des oléfines et des énynes ont été décrits par Mori⁹⁸ (Schéma 63).

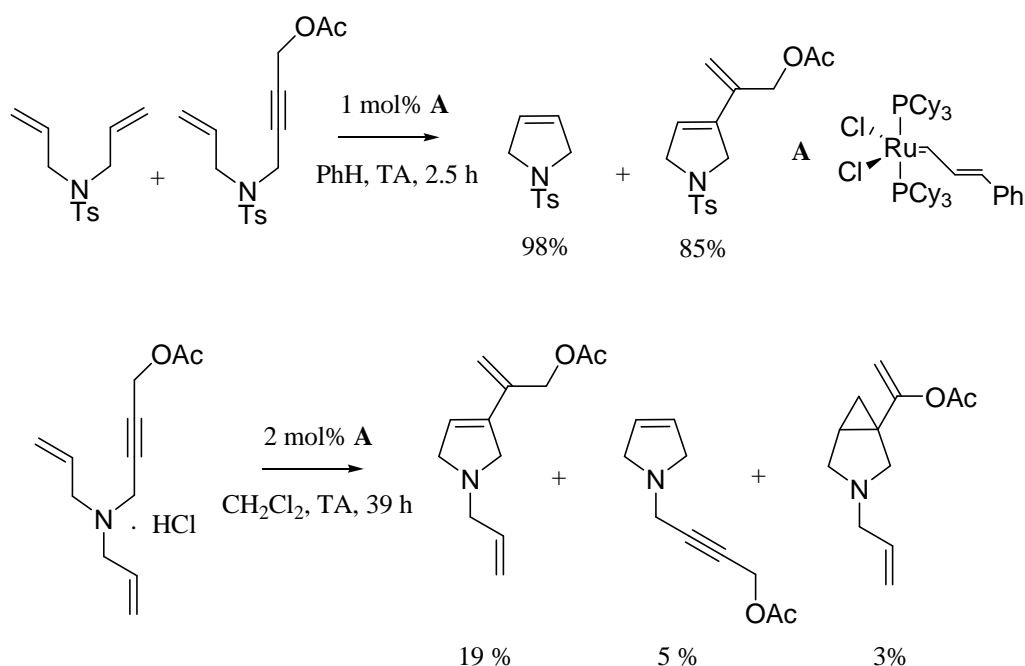


Schéma 63 : Réactions de compétition métathèse ène-ène / ène-yne

Chem. **1977**, *16*, 283-317 puis confirmée par Schrock avec l'obtention d'une structure RX d'un métallacyclobutane de tungstène : Schrock, R. R.; De Pue, R. T.; Feldman, J.; Schaverien, C. J.; Dewan, J. C.; Liu, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1423-1435.

⁹⁸ Cf note 87.

Dans le premier cas, la cyclisation ène-yne semble légèrement moins rapide que celle de métathèse ène-ène comme le montre le ratio des produits obtenus après un temps de réaction de 2.5 h. Puisque le substrat considéré présente deux sites oléfiniques, la probabilité de participer à une réaction de fermeture de cycle par métathèse est deux fois plus grande que pour l'alcyne en supposant que le carbène réagit avec l'alcène en premier.

Dans la seconde illustration, c'est au contraire la réaction de métathèse d'ényne qui est la plus rapide. L'hypothèse avancée pour expliquer cette observation est la coordination plus rapide du complexe carbénique au niveau de la triple liaison. La possibilité d'une complexation sur l'une des doubles liaisons suivie d'une métathèse d'ényne sélective ne peut cependant être écartée. Il semble que lorsque la réaction de fermeture de cycle par métathèse des énynes implique un alcène monosubstitué, la complexation s'effectue en premier sur l'alcène⁹⁹. Si l'on suppose par analogie la formation d'un ruthénacyclobutène, présentant une tension de cycle additionnelle par rapport au ruthénacyclobutane formé intermédiairement dans la réaction de métathèse des oléfines, on pourrait ainsi rendre compte de la diminution des cinétiques parfois observée dans les réactions de métathèse d'énynes.

5. Eléments de spectroscopie RMN

Cette étude de Mori tend à privilégier l'existence d'un mécanisme impliquant un intermédiaire de type méthylidène issu d'une complexation initiale avec l'alcyne (chemin II, Schéma 62). Des études RMN menées par Hoge¹⁰⁰ sur un substrat de type propiolate (Schéma 64) privilégieraient plutôt une complexation initiale sur l'alcène.

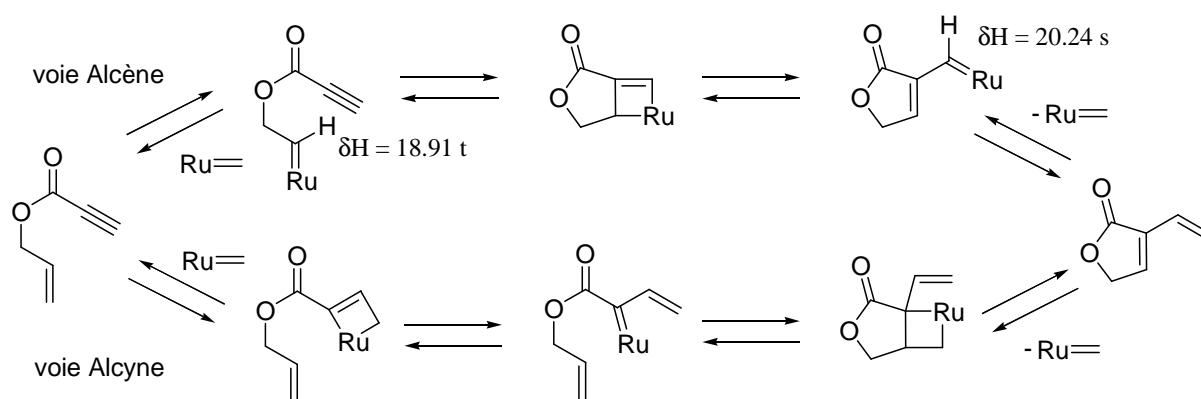


Schéma 64 : Etudes RMN par Hoge

⁹⁹ Cf note 94.

¹⁰⁰ Hoge, T. R.; Donaldson, S. M.; Vos, T. J. *Org. Lett.* **1999**, 1, 277-279.

Pour des éléments d'analyse par IR :

Kang, B.; Kim, P.; Do, Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3041-3043.

Le suivi par RMN de cette réaction montre l'apparition de nouveaux protons carbéniques attribués aux deux carbènes vinyliques ($\delta H = 18.91$ et $\delta H = 20.24$ ppm) formés dans la voie alcène. Une complexation au niveau de la triple liaison n'est toutefois pas exclue dans la mesure où la formation de ce carbène disubstitué ne peut être mise en évidence par RMN en l'absence de proton. Il est probable que la complexation de l'alcyne, appauvri en électrons par la présence de l'ester, soit défavorisée dans ce cas.

Kozmin^{101,102} parvient à une conclusion similaire à l'issue d'une étude par RMN de la cyclisation d'énynes substituées par un groupement silyloxy (Schéma 65).

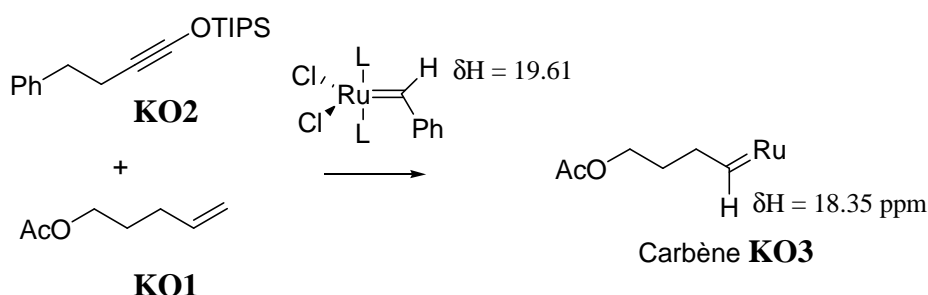


Schéma 65 : Etudes RMN par Kozmin

Lorsque l'oléfine **KO1** et l'alcyne **KO2** sont simultanément engagés en présence du catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération, l'apparition d'un signal caractéristique ($\delta H = 18.35$) attribué à la formation du carbène **KO3** est observée.

Ces résultats montrent ainsi que le catalyseur, dans les deux cas étudiés, a une plus grande affinité pour l'alcène, ce qui suggère un mécanisme commençant par une complexation préalable de la double liaison. Dans l'état actuel des connaissances, il semble que les chemins réactionnels I et II (Schéma 62) soient tous deux impliqués dans la métathèse ène-yne suivant la nature de la substitution des deux sites réactifs du substrat.¹⁰³

Une élucidation claire du mécanisme impliqué reste encore à être établie pour rationaliser l'ensemble de ces observations. Les éléments qualitatifs à disposition permettent néanmoins de prévoir globalement le résultat des différentes cyclisations envisagées.

¹⁰¹ Cf note 90

¹⁰² Pour des éléments d'analyse par IR mettant en évidence une complexation de la triple liaison : Kang, B.; Kim, P.; Do, Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3041-3043.

¹⁰³ Pour des exemples de variation de l'orientation du catalyseur selon le degré de substitution de la partie oléfinique du substrat :

Zuercher, W. J.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4291-4298.

Codesido, E. M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1483-1486.

Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2417-2420.

6. Rôle de l'éthylène

La cyclisation par métathèse est un processus lent parfois, notamment lorsque des ényne monosubstitués sont impliqués. Mori^{104,105} a montré dans ce cas que l'utilisation d'éthylène a une influence importante sur la vitesse de la réaction et la distribution des produits formés (Schéma 66).

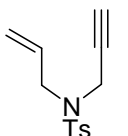
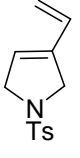
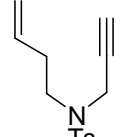
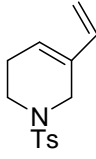
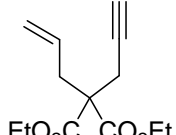
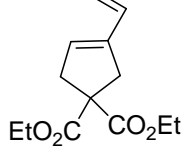
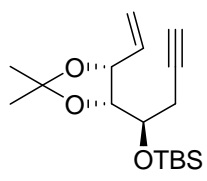
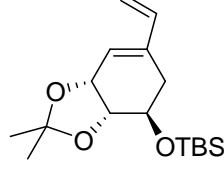
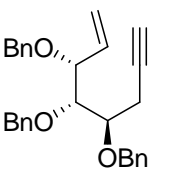
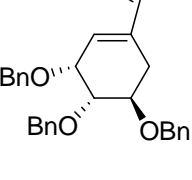
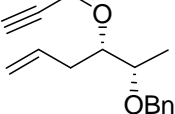
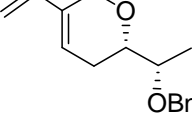
Enyne	Catalyseur	Produit		
	Grubbs I Ar, éthylène		21% 90%	Mori
	Grubbs I Ar, éthylène		19% 99%	Mori
	Grubbs I Ar, éthylène		15% 99%	Mori
	éthylène Grubbs II		72%	Madsen
	éthylène Grubbs II		72%	Lièvre
	éthylène, Grubbs II		86%	Liu

Schéma 66 : Influence de l'éthylène dans les réactions de cyclisation ène-yne

¹⁰⁴ Mori, M.; Sakahibara, N.; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6082-6083.

¹⁰⁵ D'autres auteurs ont également illustré l'intérêt de l'éthylène pour les cyclisations par métathèse ène-yne de dérivés fonctionnalisés :

Poulsen, C. S.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4441-4449.

Dolhem, F.; Lièvre, C.; Demailly, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2336-2342.

Guo, H.; Madhushaw, R.; Shen, F. M.; Liu, R. S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5627-5637.

Wu, C. J.; Madhushaw, R. J.; Liu, R. S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7889-7892.

L'éthylène contribuerait à régénérer l'espèce carbénique active. Si la réaction se déroule selon le chemin I (Schéma 62), l'espèce **MO1** (Schéma 67) intermédiaire serait formée. Celle-ci est relativement stable du fait d'une coordination supplémentaire de l'espèce oléfinique sur le centre carbénique; ce qui est susceptible de réduire l'activité du catalyseur. Conduire la réaction sous atmosphère d'éthylène doit alors permettre de libérer l'espèce catalytique active et le diène 1,3 formé (Schéma 67).

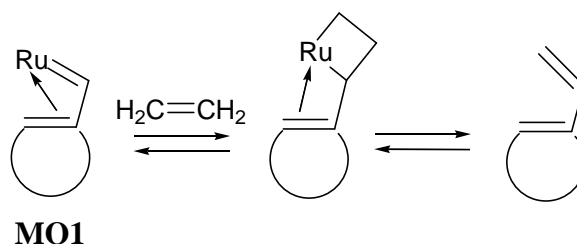


Schéma 67 : Activation de l'espèce catalytique par l'éthylène

En identifiant ultérieurement un carbène vinylique coordonné inefficace en métathèse,¹⁰⁶ Grubbs a confirmé cette hypothèse formulée par Mori.

B. Synthèse de cycle de taille moyenne par métathèse ène-yne

Alors que la métathèse des oléfines est un processus entropiquement favorisé suite à la libération d'éthylène, la métathèse ène-yne ne peut bénéficier d'une telle force motrice. De nombreux exemples détaillent la formation de cycle à cinq chaînons pour lesquels la cyclisation est la plus favorisée pour des raisons enthalpiques. Des exemples de synthèse de cycles à six et sept chaînons avec de bons rendements ont été simultanément rapportés. Pour les cycles de plus grande taille, l'introduction d'un centre quaternaire, d'un ou de plusieurs hétéroatomes ou de cycles additionnels permet d'accéder au système diénique cyclique. On observe souvent dans ce cas une augmentation des temps de réaction, une chute des rendements ou l'apparition de réactions secondaires^{107,108,109} (Schéma 68).

¹⁰⁶ Trnka, T. M; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *Organometallics*, **2001**, 20, 3845-3847.

¹⁰⁷ Mori, M.; Sakahibara, N.; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6082-6083.

¹⁰⁸ Cf notes 89 et 92.

¹⁰⁹ Mori, M.; Kitamura, T.; Sato, Y. *Synthesis* **2001**, 654-664.

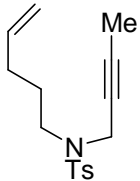
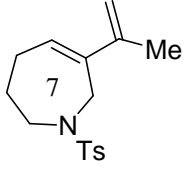
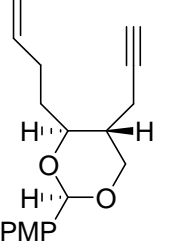
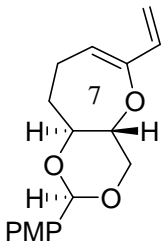
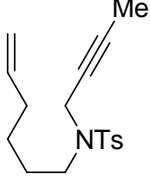
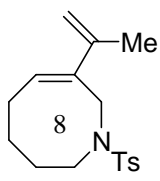
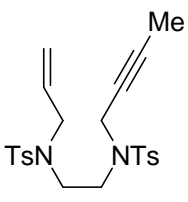
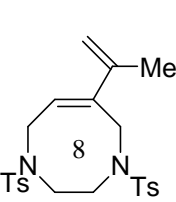
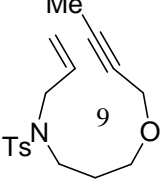
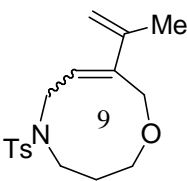
Enyne	Catalyseur	Produit cyclisé	
	Grubbs I		81% Fürstner
	Nolan		70% Clark
	Grubbs I		11% Mori
	Grubbs I		95% Mori
	Grubbs I		74% Mori

Schéma 68 : Fermeture de cycle de taille moyenne par métathèse d'ényne

Lee¹¹⁰ a montré que l'accès à des cycles de plus grande taille est également possible par métathèse ène-yne en synthétisant des diènes-1,3 macrocycliques comprenant 10 à 15 chaînons (Schéma 69).

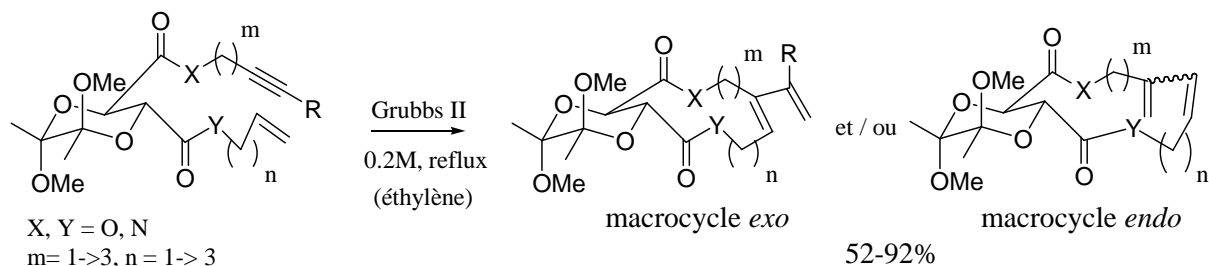


Schéma 69 : Macrocyclisation par métathèse d'ényne par Lee

¹¹⁰ Hansen, E. C.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9582-9583.

III. La métathèse ène-yne intermoléculaire et séquences tandem

A. Version intermoléculaire

Jusqu'à présent, nous n'avons évoqué que les réactions de métathèse d'ényne impliquant une réaction de fermeture de cycle. Il a été rapidement proposé¹¹¹ d'envisager cette réaction de manière exclusivement intermoléculaire en mettant en œuvre une réaction de métathèse croisée d'énynes¹¹² (Schéma 70).

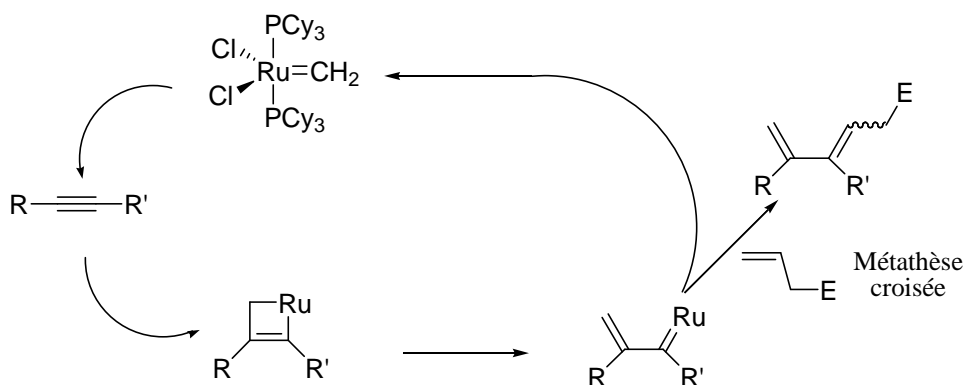


Schéma 70 : Principe de la métathèse ène-yne intermoléculaire

Comparée aux processus intramoléculaires, cette réaction est plus lente, ce qui peut induire des réactions parasites suite à une chélation du catalyseur ou à sa décomposition. En utilisant un excès d'alcène, le cours de la réaction peut être contrôlé pour favoriser la formation du diène-1,3 conjugué résultant de la métathèse croisée avec l'alcène. Le produit de dimérisation de l'alcène issu de la réaction d'homocouplage n'est alors formé qu'en faible quantité. Cette réaction de métathèse croisée n'est que faiblement stéréosélective; les diènes sont le plus souvent obtenus sous la forme d'un mélange 1:1 d'isomères *E/Z* (Schéma 71).

¹¹¹ Kinoshita, A.; Sakakibara, N.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12388-12389.

¹¹² Pour un ensemble d'illustrations d'une telle stratégie :

Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2518-2520.

Smulik, J. A.; Diver, S. T. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2271-2274.

Giessert, A. J.; Snyder, L.; Markham, J.; Diver, S. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1793-1796.

Mori, M.; Tonogaki, K.; Nishiguchi, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 224-226 et références citées.

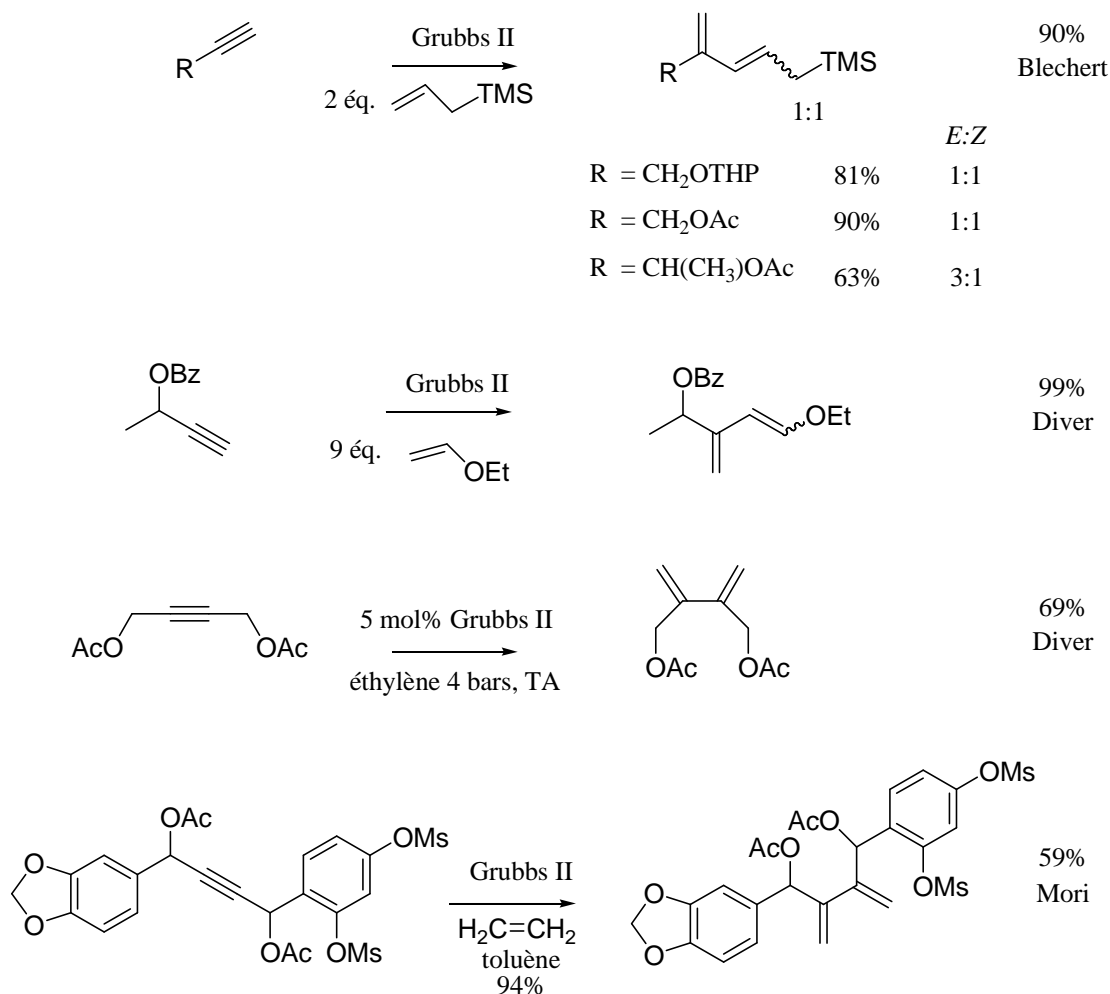


Schéma 71 : Exemples de métathèse ène-yne intermoléculaire

B. Réactions tandem

Par analogie avec la réaction de métathèse des oléfines, il est possible d'inclure la réaction de métathèse d'énynes dans une séquence en tandem impliquant plusieurs réactions de métathèse : fermeture de cycle, métathèse croisée, ouverture de cycle ou bien cycloaddition de type Diels-Alder.

1. Travaux précurseurs de Grubbs

Grubbs¹¹³ a été le premier à appliquer ce principe à la construction de systèmes polycycliques¹¹⁴ (Schéma 72).

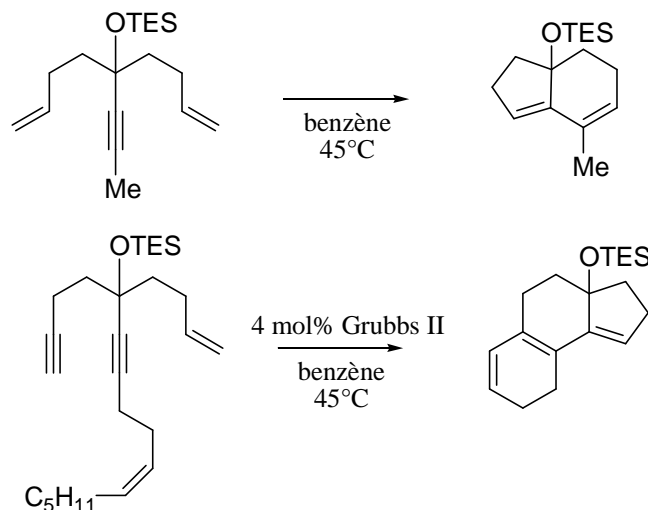


Schéma 72 : 1^{er} exemple de métathèse ène-yne en tandem par Grubbs

2. Applications à la construction de systèmes polycycliques

Au laboratoire, Issam Hanna s'est inspiré de cette stratégie pour la construction de bicycles fonctionnalisés dérivés de sucres¹¹⁵ (Schéma 73) et plus récemment pour l'élaboration du squelette tricyclic du Guanacastépène A¹¹⁶ (Schéma 74).

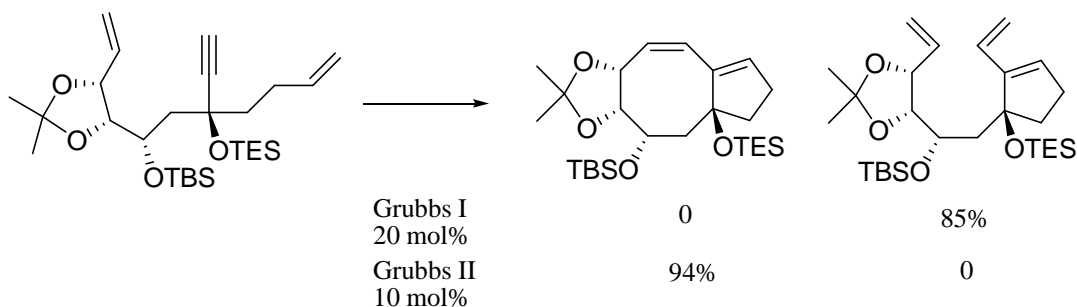


Schéma 73 : Synthèse en tandem par Hanna

¹¹³ Kim, S. H.; Zuercher, W. J.; Bowden, N. B.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1073-1081.

Zuercher, W. J.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4291-4298.

¹¹⁴ Pour d'autres exemples, on pourra consulter les revues notes 71 et 72 ainsi que : Connon, S. T.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923.

¹¹⁵ Boyer, F. D.; Hanna, I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7469-7472.

¹¹⁶ Boyer, F. D.; Hanna, I.; Ricard, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1817-1820.

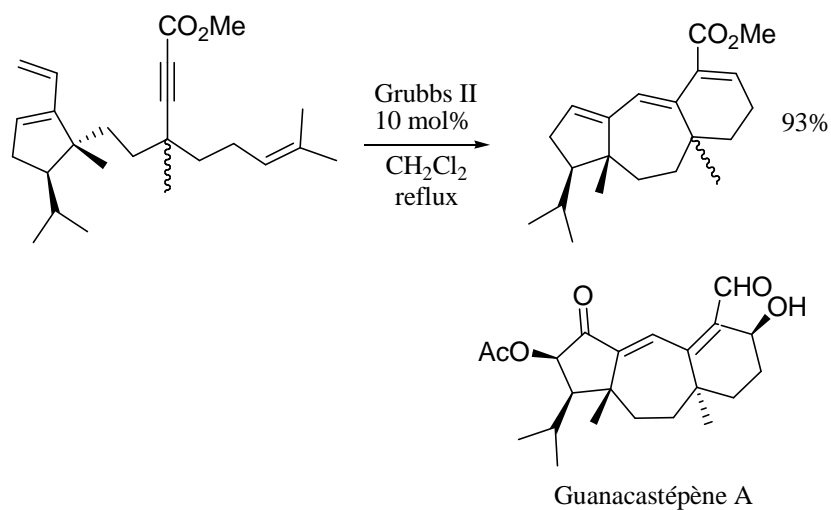


Schéma 74 : Synthèse formelle du Guanacastépène par Hanna

Une telle approche en tandem a été aussi adoptée par Granja¹¹⁷ pour la construction d'un squelette tricyclique [5.3.1] de type taxol (Schéma 75).

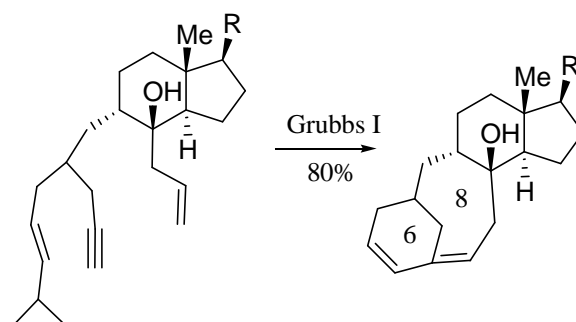


Schéma 75 : Construction d'un squelette de type taxol par métathèse ène-yne tandem

¹¹⁷ Garcia-Fandiño, R.; Codesido, E. M.; Sobarzo-Sánchez, E.; Castedo, L.; Granja, J. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 193-196.

Des séquences en tandem impliquant une réaction de métathèse d'ényne suivie d'une métathèse croisée ont également été développées par Mori,¹¹⁸ Blechert¹¹⁹ et Plumet.¹²⁰ Une réaction d'ouverture de cycle par métathèse suivie ou non d'une métathèse croisée peut également être introduite dans ce schéma pour accéder à des systèmes polycycliques fonctionnalisés ; le contrôle de la sélectivité *E/Z* reste cependant modeste (Schéma 76).

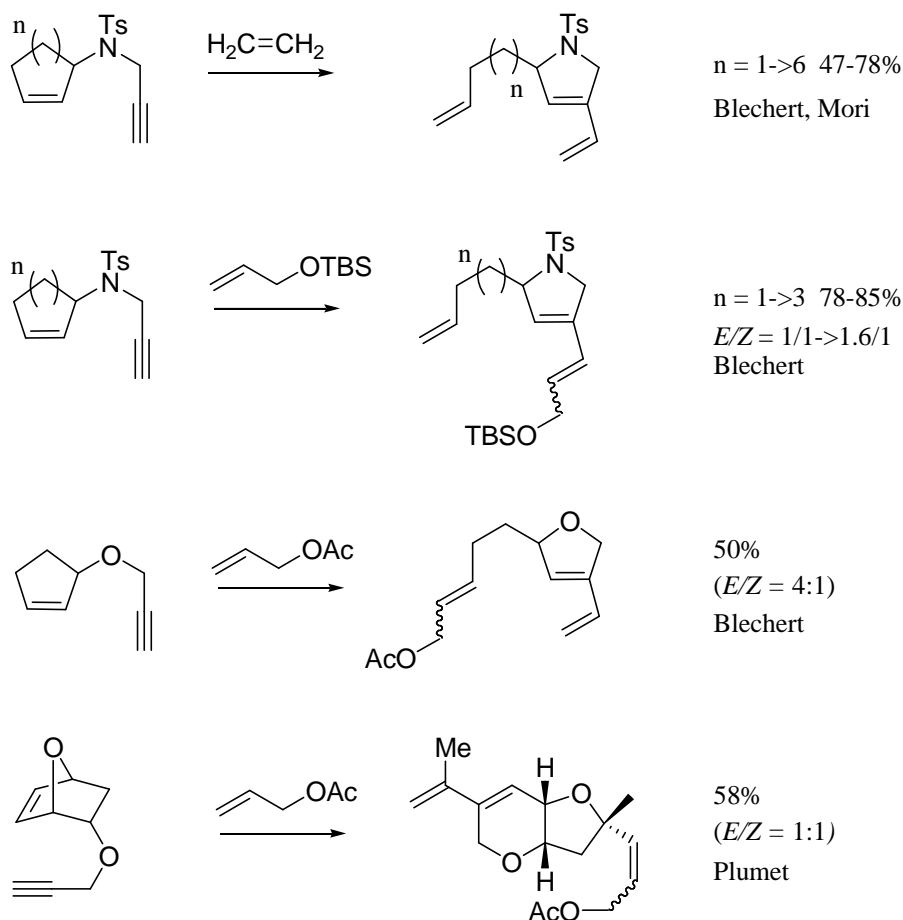


Schéma 76 : Exemples de séquences tandem de métathèse ène-yne

¹¹⁸ Kitamura, T.; Mori, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1161-1163.

¹¹⁹ Rückert, A.; Eisele, D.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5245-5247.

Randl, S.; Lucas, N.; Connon, S. J.; Blechert, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 631-633.

¹²⁰ Arjona, O.; Csáký, A. G.; Murcia, M. C.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9777-9779.

3. Réactions tandem métathèse ène-yne / Diels-Alder

La réaction de fermeture de cycle par métathèse d'ényne conduit à la formation d'un diène conjugué cyclique qui peut être engagé par la suite dans une réaction de Diels-Alder. Cette séquence est particulièrement élégante lorsqu'elle est réalisée en un seul pot.¹²¹ Le défi est alors de choisir un diénophile électrodéficient, non susceptible de réagir avec le catalyseur de métathèse, afin que la cycloaddition suivante soit plus rapide que la réaction de métathèse croisée avec le diénophile. Une stratégie plus courante consiste à introduire le diénophile une fois la réaction de métathèse terminée. Cet enchaînement métathèse-Diels-Alder peut également être envisagé, non plus en tandem, mais selon une approche par étape successive. Dans tous les cas, cette approche originale permet la construction de systèmes polycycliques complexes^{122,123,124} (Schéma 77, Schéma 78).

En un pot

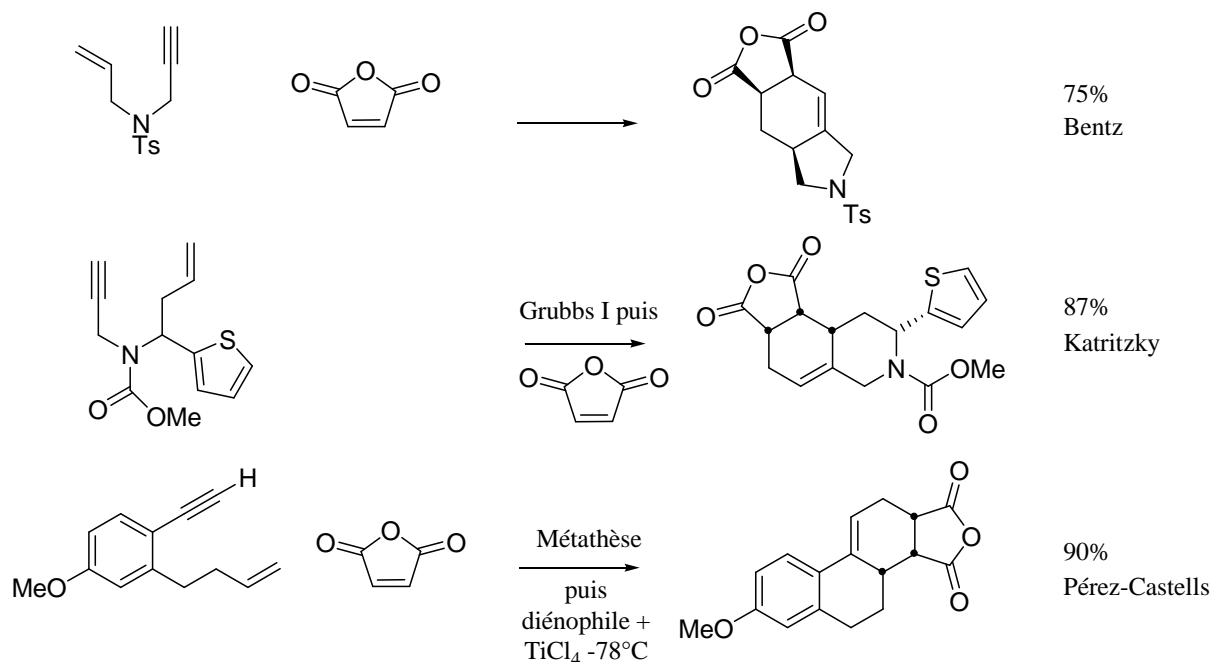


Schéma 77 : Exemples de réaction tandem métathèse ène-yne / Diels-Alder en un pot

¹²¹ Pour un exemple d'un tel concept : Bentz, D.; Laschat, S. *Synthesis* **2000**, 1766.

¹²² Cf note 118.

¹²³ Saito, N.; Sato, Y.; Mori, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 803-805.

Mori, M. *J. Mol. Catal.* **2004**, 73-79.

Kitamura, T.; Kuzuba, Y.; Sato, Y.; Wakamatsu, H.; Fujita, R.; Mori, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7375-7389.

¹²⁴ Rosillo, M.; Domínguez, G.; Casarrubos, L.; Amador, U.; Pérez-Castells, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2084-2093.

Katritzky, A. R.; Nair, S. K.; Khokhlova, T.; Akhmedov, N. G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5724-5727.

Pour d'autres exemples de réaction tandem métathèse ène-yne / Diels-Alder :

Yang, Y. K.; Tae, J. *Synlett* **2003**, 2017-2020.

Huang, J.; Xiong, H.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Mulder, J. A.; Grebe, T. P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2417-2420.

Par étape

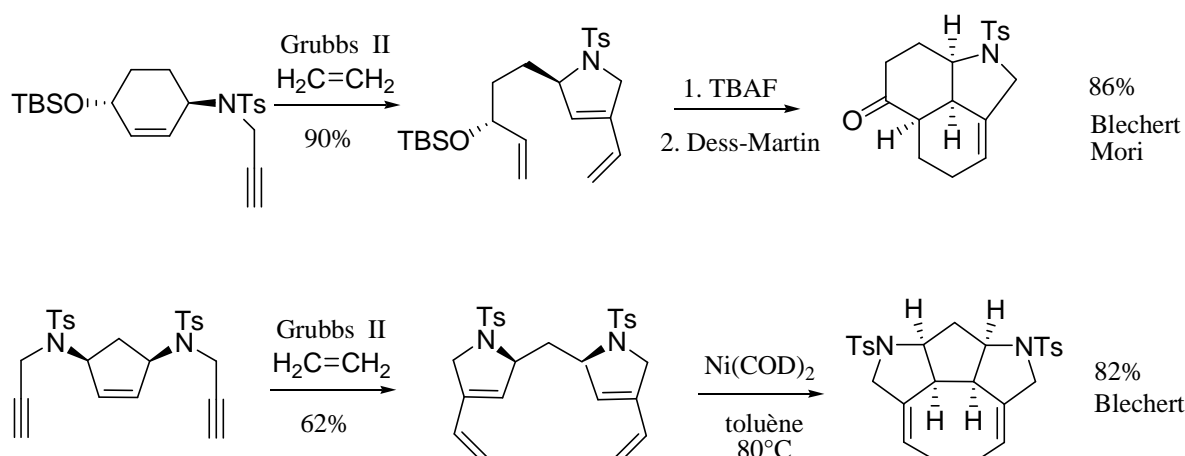


Schéma 78 : Exemples de réaction par étape métathèse ène-yne / Diels-Alder

Récemment au laboratoire, à l'ENSTA, Laurence Grimaud¹²⁵ a décrit la mise au point d'une réaction domino sélective impliquant une réaction de métathèse d'ényne suivie d'une réaction de métathèse croisée avec différents partenaires. C'est le catalyseur de Hoveyda qui a donné les meilleurs résultats pour cette séquence. Il s'agit de l'un des premiers exemples de métathèse croisée entre un diène et un alcène¹²⁶ (Schéma 79).

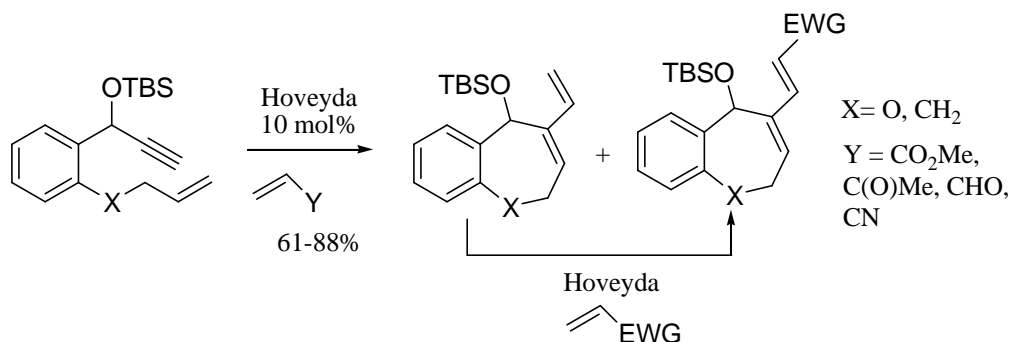


Schéma 79 : Approche tandem métathèse ène-yne / métathèse croisée

¹²⁵ Royer, F.; Vilain, C.; Elkaïm, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3439-3442.

¹²⁶ Pour un autre exemple : Cf note 119.

Toujours dans l'optique d'une réaction tandem, Lee¹²⁷ a peu après présenté une élégante réaction à trois composants impliquant une réaction de métathèse d'ényne, une métathèse croisée avec le diène obtenu suivie d'une réaction de Diels-Alder (Schéma 80).

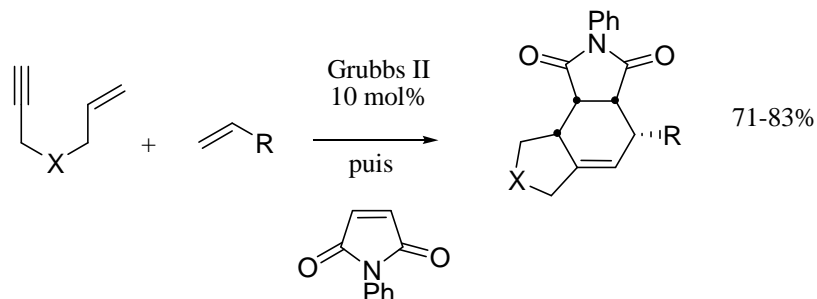


Schéma 80 : Approche tandem métathèse ène-yne / métathèse croisée / Diels-Alder

¹²⁷ Lee, H. Y.; Kim, H. Y.; Tae, H.; Kim, B. G.; Lee, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2007-2009.

IV. Métathèse ène-yne : Application en synthèse totale

A. Synthèse de la longithorone A par Shair

La puissance de la réaction de métathèse d'ényne (envisagée ou non en tandem avec d'autres réactions de métathèse) est illustrée par un nombre croissant de synthèses totales de produits naturels. Celles-ci bénéficient de la concision et du caractère inédit de ces transformations.

On peut citer au titre d'un exemple particulièrement spectaculaire, la synthèse biomimétique de la (-)-longithorone A par Shair.¹²⁸ Les deux intermédiaires cycliques clés à seize chaînons, eux-mêmes précurseurs d'une réaction biomimétique de Diels-Alder, sont préparés selon une réaction de métathèse d'ényne sous atmosphère d'éthylène en utilisant une quantité sub-stoechiométrique du catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération (Schéma 81).

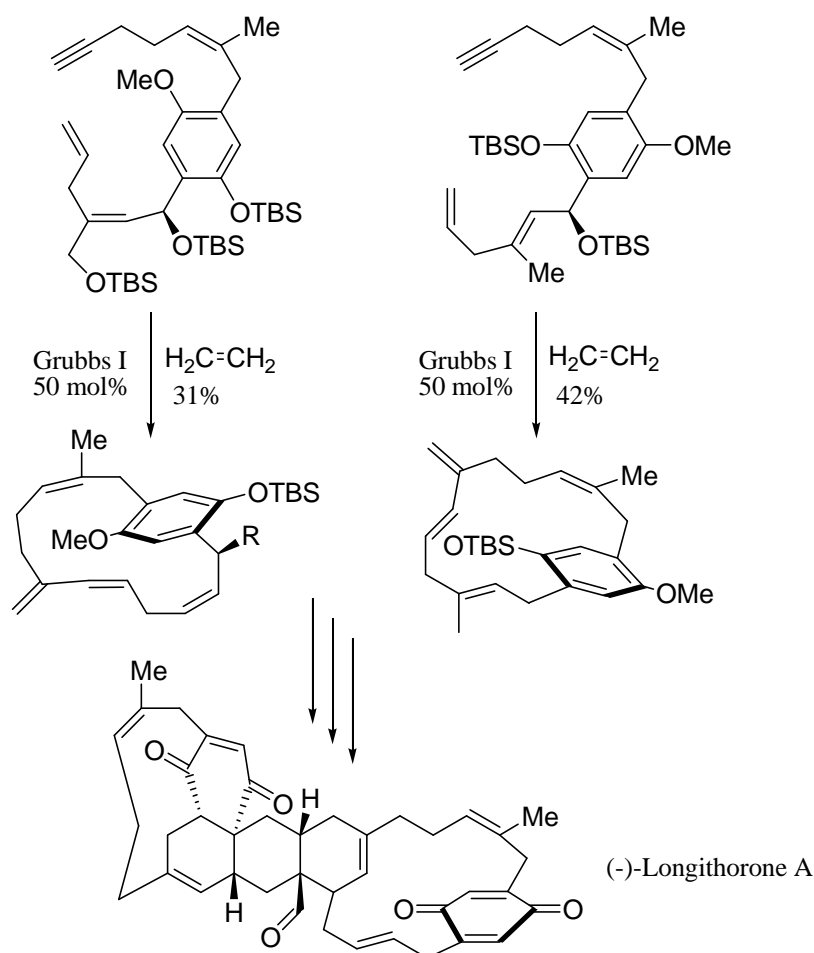


Schéma 81 : Synthèse totale de la Longithorone A par Shair

¹²⁸ Layton, M. E.; Morales, C. A.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 773-775.

B. Synthèse de l'erogorgiaène par Hoveyda

En utilisant une stratégie fondée sur la succession d'une métathèse d'ényne et d'une métathèse croisée, Hoveyda¹²⁹ a par ailleurs récemment présenté une voie d'accès particulièrement rapide à l'erogorgiaène (Schéma 82).

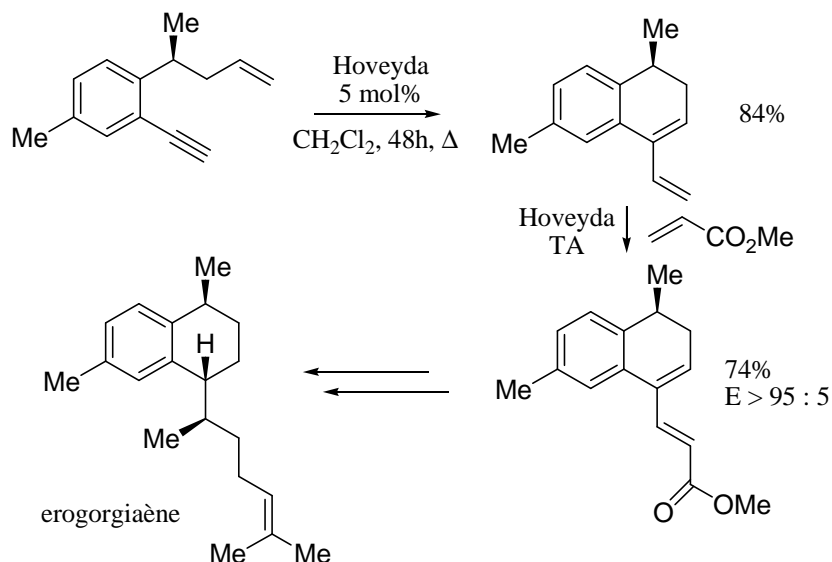


Schéma 82 : Synthèse totale de l'erogorgiaène par Hoveyda

Les synthèses récentes¹³⁰ de la (-)-securinine, ferruginine et (+)-anatoxine présentent également une réaction de métathèse ène-yne comme étape clé (Schéma 83).

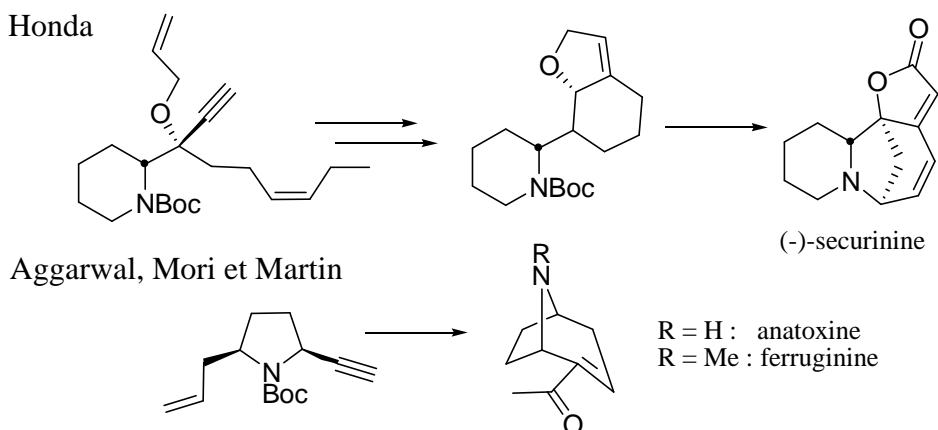


Schéma 83 : Autres exemples de synthèses totales de produits naturels

¹²⁹ Cesati, R. R.; Armas, J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 96-101.

¹³⁰ (-)-securinine : Honda, T.; Namiki, H.; Kaneda, K.; Mizutami, H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 87-89.

Ferruginine : Aggarwal, V. K.; Astle, C. J.; Rogers-Evans, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1469-1471

(+)-anatoxine-a : Mori, M.; Tomita, T.; Kita, Y.; Kitamura, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4397-4399.

Brenneman, J. B.; Machauer, P.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7301-7314.

Conclusion

Développée parallèlement à la réaction de métathèse des oléfines, la réaction de métathèse d'ényne connaît aujourd'hui un intérêt croissant pour la synthèse de systèmes fonctionnalisés comportant une entité diénique conjuguée. Les premières applications ont porté sur les réactions de fermeture de cycle, énergétiquement favorisées, pour être par la suite étendues à un ensemble de transformations synthétiques tant inter- qu'intramoléculaires. Si le développement de nouveaux catalyseurs comme celui de Grubbs de 2^{ème} génération a contribué à l'essor rapide de cette chimie, celui-ci rythme encore les progrès enregistrés dans le domaine malgré l'absence persistante d'étude précise du mécanisme de la réaction. En témoigne la mise au point d'un nouveau catalyseur par Grubbs¹³¹ portant des ligands pyridines qui a permis très récemment de réaliser une réaction de métathèse d'une ényne conjuguée^{132,133} (fermeture de cycle et métathèse croisée) pour laquelle celui de 2^{ème} génération était inactif (Schéma 84 et Schéma 85).

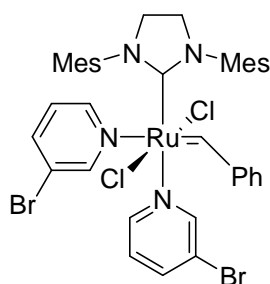


Schéma 84 : Catalyseur de Grubbs 3^{ème} génération

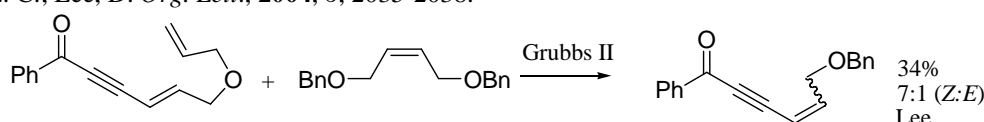
¹³¹ Love, J. A.; Morgan, J. P.; Trnka, T.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035-4037.

Ce catalyseur rend également possible les réactions de métathèse croisée avec l'acrylonitrile, réactif pour lequel les catalyseurs de génération précédente ne donnaient pas de bons résultats.

¹³² Do, Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3041-3043.

¹³³ Pour d'autres exemples de métathèse d'ényne conjuguée utilisant le Grubbs II
Ratnayake, A. S.; Hemscheidt, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4667-4669.

Hansen, E. C.; Lee, D. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2035-2038.



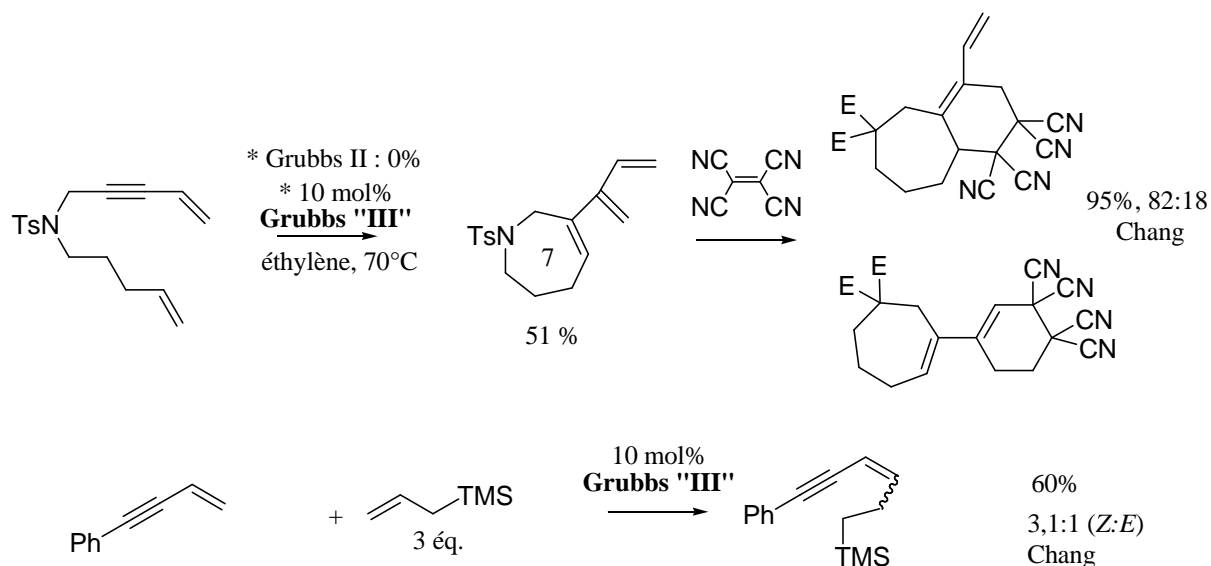


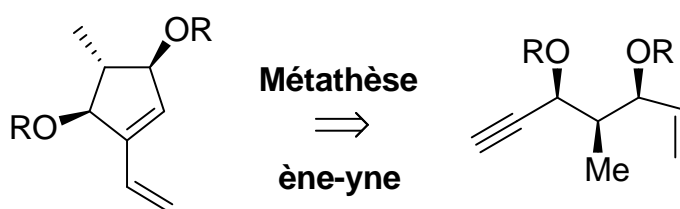
Schéma 85 : Premiers exemples de métathèse d'ényne conjuguée

C'est dans ce contexte d'intérêt soutenu pour la réaction de métathèse d'ényne et suite aux travaux précurseurs réalisés au laboratoire dans le domaine de la métathèse des oléfines (notamment pour la construction de cycle à huit chaînons par métathèse¹³⁴ appliquée à la synthèse totale du taxol) que nous avons envisagé d'utiliser cette réaction pour accéder au système tricyclique du FR182877.

¹³⁴ Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Ricard, L. Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 725-728.
 Bourgeois, D.; Mahuteau, J.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *Synthesis* **2000**, 869-882 et références citées.

CHAPITRE III

Etude de l'étape clé de métathèse ène-yne

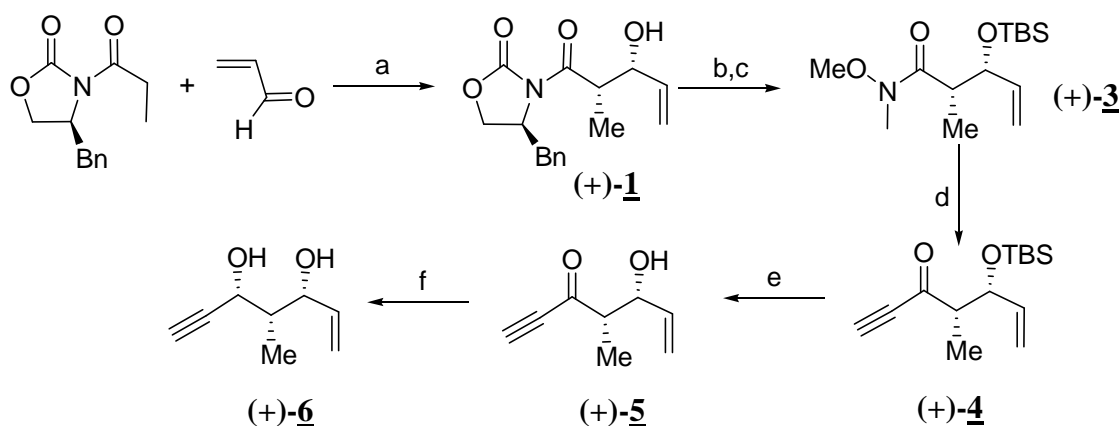


Chapitre III : Etude de l'étape clé de métathèse ène-yne

I. Synthèse des précurseurs de métathèse

A. Synthèse asymétrique de l'ényne (+)-6

La synthèse énantiosélective d'un précurseur du cycle A du FR182877 débute par une aldolisation diastéréosélective d'Evans¹³⁵ en présence de triflate de dibutylbore utilisant la propionyl oxazolidinone¹³⁶ et l'acroléine pour conduire à l'aldol *syn* (+)-1 exclusivement¹³⁷ (Schéma 86).



Conditions et réactifs : (a) Bu₂BOTf, DIPEA puis H₂O₂, THF, -78-> 0°C, 73%; (b) AlMe₃, NHOMeMe.HCl, THF, 0°C->TA, 66%; (c) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78°C-> TA, 92%; (d) HCCMgBr, Et₂O, -15°C->TA, 75%; (e) HF/CH₃CN, 5/95, TA, 82%; (f) Dibal-H, THF, -78°C, 89%.

Schéma 86: Synthèse de l'ényne 6

Les rendements de cette réaction se sont révélés particulièrement dépendants de la qualité du Bu₂BOTf utilisé. La solution commerciale (disponible chez Aldrich, à 1.0M dans le DCM), de couleur marron dès réception, n'a donné que des résultats moyens (rendements compris entre 23 et 52%).

¹³⁵ Pour une revue exhaustive : Paterson, I.; Cowden, C. *Org. React.* **1997**, éd. L. A. Paquette, 51, 1-200.

¹³⁶ Cet auxiliaire chiral est préparé en trois étapes par réduction de la L-phénylalanine en présence de NaBH₄-I₂ d'après Meyers *et al.*, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568-3571 suivie de la formation de l'oxazolidinone après traitement par le carbonate d'éthyle dans l'éthanol et acylation (*n*-BuLi, chlorure de propionyle).

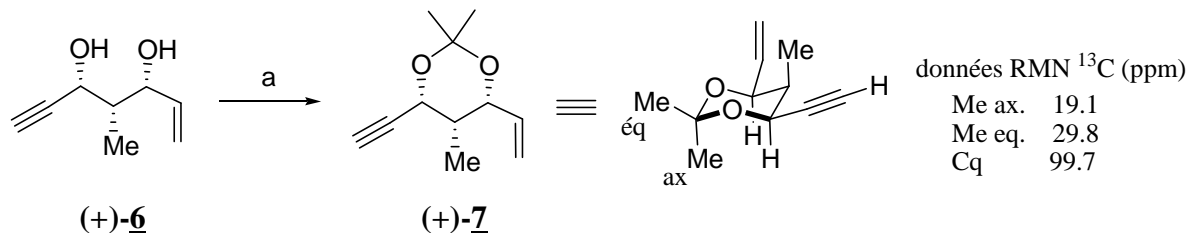
Je remercie Laurence Grimaud et ses étudiants stagiaires pour avoir préparé ces produits durant sa thèse au laboratoire : Grimaud, L. *Thèse de Doctorat*, Ecole Polytechnique, **1999**.

¹³⁷ Gage, J. R. *PhD Dissertation*, Harvard University, **1991**.

Ling, T.; Chowdury, C.; Kramer, B. A.; Vong, B. G.; Palladino, M. A.; Theodorakis, E. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8843-8853.

Les meilleurs rendements (73%) ont pu être obtenus en préparant fraîchement cet acide de Lewis (liquide incolore, rendement de 70% sur 0.1 mole) à partir de tributyle bore et d'acide triflique.¹³⁸ L'étape de traitement oxydant en fin de réaction (H₂O₂, pH = 7) est également importante pour assurer une élimination complète des sels de bore. Une réaction de transamidification,¹³⁹ assistée par la présence d'une fonction hydroxyle libre, conduit à l'amide de Weinreb (+)-**2** correspondant avec un rendement non optimisé de 66%, sans doute diminué par la relative volatilité du produit obtenu (Schéma 86).

L'alcool est ensuite protégé sous la forme d'un éther de TBS ((+)-**3**, 92%) et la triple liaison est installée par action du bromure d'éthynylmagnésium¹⁴⁰ dans un mélange THF/éther ((+)-**4**, 75%). Le groupement TBS est ensuite libéré dans un mélange HF/CH₃CN. L'usage du TBAF, basique, conduit en revanche à une décomposition immédiate de l'ynone (+)-**4**. La β-hydroxycétone (+)-**5** obtenue est ensuite réduite de façon diastéréosélective à basse température en présence de Dibal-H¹⁴¹ pour conduire au diol *syn* correspondant (+)-**6** avec une sélectivité de 11:1. La sélectivité obtenue avec le système NaBH₄-Et₂BOMe dans les conditions de Prasad-Narasaka^{142,143} n'est que de 4:1. La stéréochimie *syn* du diol a été confirmée par analyse des déplacements caractéristiques^{144,145} observés en RMN du ¹³C de l'acétonide (+)-**7** correspondant (Schéma 87).



Conditions et réactifs : (a) 2,2-Diméthoxypropane, APTS, 39%.

Schéma 87 : Analyse RMN de l'acétonide *syn* (+)-**7**

¹³⁸ Inoue, I.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174-178.

Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099-3111.

¹³⁹ Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9434-9453.

¹⁴⁰ Le complexe acétylure de lithium-éthylènediamine est inactif.

¹⁴¹ Mohr, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2219-2222.

¹⁴² Narasaka, K.; Pai, F. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2233-2238.

Chen, K. M.; Hardtmann, G. E.; Prasad, K.; Repič, O.; Shapiro, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 155-158.

¹⁴³ Quelques unes des autres méthodes existantes pour de telles réductions diastéréosélectives :

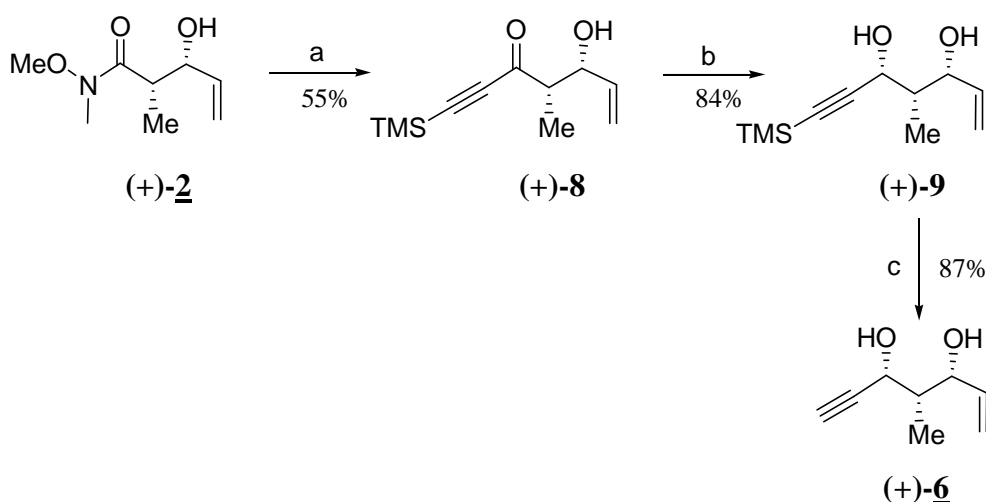
- LiAlH₄, LiI : Mori, Y.; Kuhara, M.; Takeuchi, A.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5419-5422.
- Ti(O-*i*Pr)₄, NaBH₄ : Bonadies, F.; Fabio, R.; Gubbionti, A.; Mecozzi, S.; Bonini, C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 27, 703-706.
- Zn(BH₄)₂ : Chakraborty, T. K.; Suresh, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 39, 7775-7778.
- Catechol borane : Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5190-5192.

Pour une revue récente, Whiting, A.; Sailes, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1785-1805.

¹⁴⁴ Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 49, 7099-7100.

¹⁴⁵ Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9-17 et références citées.

Alternativement, il est possible de conduire cette séquence réactionnelle en omettant l'étape de protection de la fonction alcool. Les meilleurs rendements (de l'ordre de 55%) ont été alors obtenus en utilisant le triméthylsilyl acétylène préalablement déprotoné par action du *n*-BuLi. La réduction diastéréosélective de la cétone est ensuite directement réalisée (84%) et la triple liaison déprotégée (87%) (Schéma 88).



Conditions et réactifs : (a) TMSacétylène, *n*-BuLi, -20°C, 55%; (b) Dibal-H, THF, -78°C, 10:1, 84%; (c) K₂CO₃, MeOH, TA, 87%.

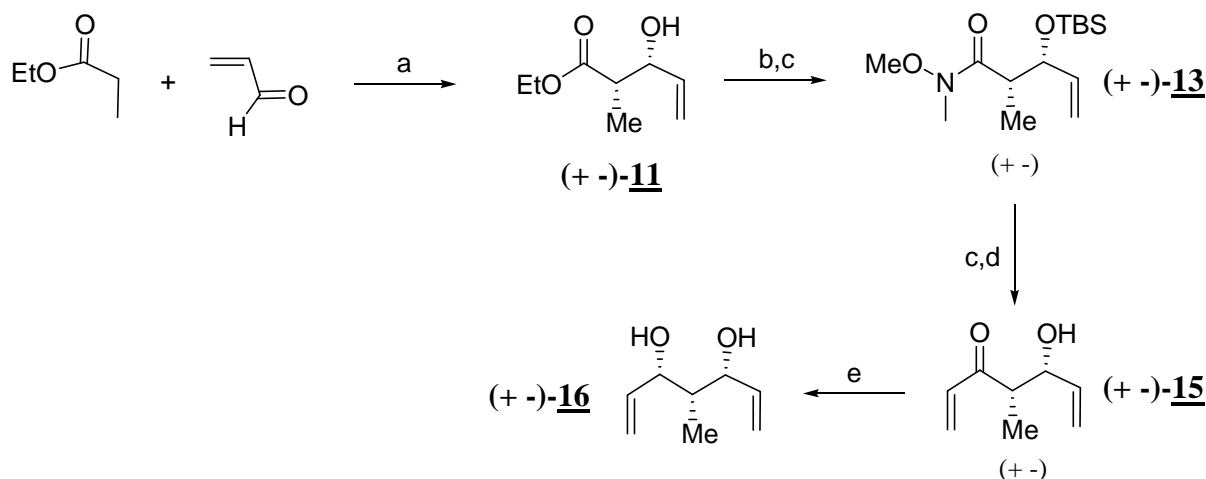
Schéma 88 : Voie alternative pour la synthèse de (+)-6

Les étapes doivent être enchaînées dans cet ordre dans la mesure où la déprotection de l'ynone (+)-8 (K₂CO₃, MeOH) conduit à sa complète destruction. Compte tenu du nombre d'étapes, ces deux synthèses sont équivalentes. Celle utilisant le bromure d'éthynylmagnésium, réactif commercial, a été privilégiée.

La synthèse du diol-1,3 *syn* (+)-6 a donc été réalisée en six étapes avec un rendement global de 24%.

B. Synthèse de l'oléfine méso (+ -)-16

Dans le but de comparer les réactions de métathèse ène-yne et ène-ène, la synthèse de l'oléfine méso (+ - 16) a été envisagée. Selon un schéma semblable d'aldolisation¹⁴⁶ à partir du propionate d'éthyle, le diol racémique (+ -)-16 a été synthétisé en six étapes (rendement global : 26%) (Schéma 89).



Conditions et réactifs : (a) Bu_2BOTf , DIPEA puis H_2O_2 , THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 95%; (b) TBSCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , TA, 92%; (c) *i*-PrMgCl, NHOMeMe.HCl , THF, $-15^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$, 82%; (d) bromure de vinylmagnésium, THF, $-15^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$, 72%; (e) HF/ CH_3CN , 5/95, TA, 75%; (f) Dibal-H, -78°C , THF, 62%.

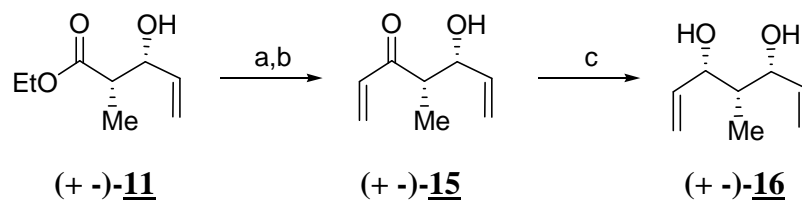
Schéma 89 : Synthèse diastéréosélective de l'oléfine (+ -)-16

L'intérêt de préparer fraîchement le Bu_2BOTf est ici aussi notable dans la mesure où l'aldol *syn* (+ -)-11 a été obtenu, après purification, avec un rendement de 95% contre 45% à partir de la solution commerciale. Celui-ci est ensuite protégé sous forme d'éther de TBS (92%, (+ -)-12) puis converti en l'amide de Weinreb (+ -)-13 (82%).

¹⁴⁶ Abiko, A.; Liu, J. F.; Masamune, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2590-2591.

Sunazuka, T.; Hirose, T.; Shirahata, T.; Harigaya, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ōmura, S.; Smith, A. B., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2122-2123.

L'énone (+ -)-**15** est ensuite obtenue en deux étapes par traitement de l'amide de Weinreb (+ -)-**13** avec une solution commerciale fraîchement entamée de bromure de vinylmagnésium¹⁴⁷ suivi d'une étape de déprotection. Une séquence identique de réduction diastéréosélective conduit au diol *méso* attendu (+ -)-**16** avec des rendements acceptables. La configuration relative de celui-ci a également été vérifiée après analyse RMN de l'acétonide correspondant. Il est aussi possible de ne pas protéger intermédiairement l'alcool (+ -)-**11**¹⁴⁸ (Schéma 90).



Conditions et réactifs : (a) *n*-BuLi, NHOMeMe.HCl, THF, -15°C->TA, 72%; (b) bromure de vinylmagnésium, THF, -15°C->TA, 70%; (c) NaBH₄, Et₂BOMe, -78°C, 60%.

Schéma 90 : Voie alternative pour la synthèse du diol *méso* (+ -)-**16**

Ces deux voies similaires ont été explorées en parallèle. Cette dernière étude sans protection intermédiaire a nécessité un travail d'optimisation notamment pour l'étape relative à la synthèse de l'amide de Weinreb (+ -)-**17** et l'usage de *n*-BuLi. Cependant malgré ces efforts, les rendements de cette séquence se sont révélés peu reproductibles contrairement au cas de la synthèse précédente de l'ényne. Ceci s'explique d'une part par la volatilité des produits ainsi que par l'emploi d'un magnésien¹⁴⁹ vinylique dont l'utilisation est difficilement maîtrisable.¹⁵⁰

¹⁴⁷ Cette réaction dépend fortement de la qualité des lots de bromure de vinylmagnésium utilisés. Le carton rouge revient à celui fourni par Fluka. Dans ces conditions réactionnelles, l'aldéhyde provenant de la simple réduction de l'amide a pu être obtenu en proportion égale avec l'énone attendue dans un mélange difficilement séparable. De façon générale, il est conseillé d'éviter d'utiliser un lot ouvert après 1 ou 2 mois.

¹⁴⁸ Pour une séquence similaire sans protection de l'alcool :

Lee, E.; Song, H. Y.; Kong, J. W.; Kim, D. S.; Jung, C. K.; Jou, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 384-385.

Boukouvalas, J.; Fortier, G.; Radu, I. I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 916-917.

Trost, B. M.; Hanson, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8119-8122.

¹⁴⁹ Nous avons envisagé un temps le recours au vinyl lithium plus réactif :

Krebs, E. P.; Keese, R.; *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 2029-2037.

Mayetich, G.; Liu, S.; Fang, J.; Siesel, D.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6928-6951.

Après un essai de préparation du 1-bromoéthène, précurseur difficile à manipuler du fait sa volatilité (bp : 16°C), nous n'avons pas poursuivi sur cette voie même s'il s'agit d'un produit commercial.

¹⁵⁰ On peut également envisager une addition conjuguée de l'amine de Weinreb libérée pour conduire lors du traitement à un produit hydrosoluble. Pour une telle observation :

Wuts, P. G.; Putt, S. R.; Ritter, A. R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4503-4508.

Câline, C.; Ikhiri, K.; Ahoud, A.; Al Mourabit, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1837-1850.

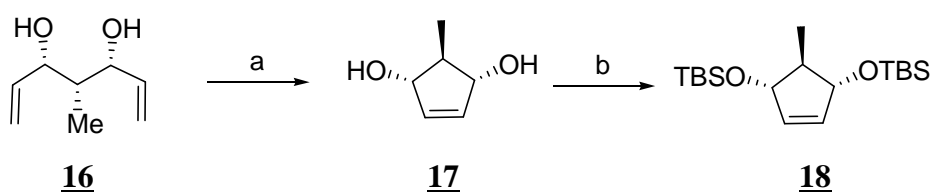
Enfin, la réduction au Dibal-H conduit à un diol dont la polarité importante peut expliquer le rendement moyen de la réduction suite à une solubilité partielle dans l'eau lors du traitement. Disposant de ces deux substrats ényne (+)-**6** et diène (+)-**16**, nous avons poursuivi la synthèse par l'étape de métathèse.

II. Etude de la réaction de métathèse

A. Accès à des cyclopentènes fonctionnalisés

1. Métathèse ène-ène

La réaction de métathèse a tout d'abord été testée sur le diol racémique **16** en présence du catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération (Grubbs I). Le diol cyclique correspondant **17** a pu être obtenu avec un très bon rendement non optimisé de 87%. Ce rendement est en accord avec l'observation de Hoye¹⁵¹ selon laquelle les alcools allyliques libres ont un effet activant sur la métathèse des oléfines pour la formation de cycles à cinq chaînons (Schéma 91).



Conditions et réactifs : (a) Grubbs I, 5 mol%, TA, CH₂Cl₂, 87%; (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78°C->TA, 72%.

Schéma 91 : Synthèse de dérivés de cyclopentènes par métathèse des oléfines

Les polarités du produit de départ et du produit cyclisé étant nettement différentes¹⁵² compte tenu de la modification des liaisons H existantes,¹⁵³ il est possible de suivre sans difficulté le cours de la réaction par CCM.

¹⁵¹ Hoye, T. R.; Zhao, H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1123-1125.

¹⁵² R_f (produit de départ) = 0.61 R_f (produit) = 0.07 (1:1 ether de pétrole / acétate d'éthyle).

¹⁵³ Cocu, F. G.; Wolczunowicz, G.; Bors, L.; Posternak, T. *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 739-749.

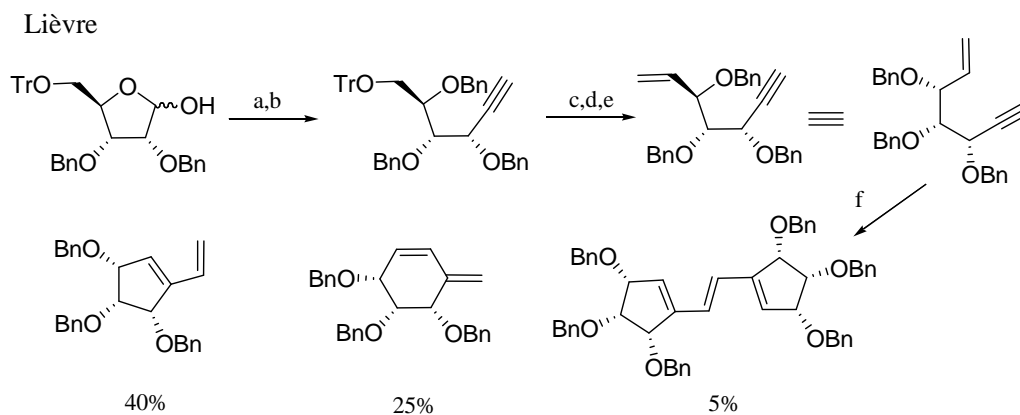
B. Synthèse de diènes semi-cycliques par métathèse ène-yne

1. Echec des premières tentatives

Les premiers résultats se sont avérés décevants. Réalisés sur l'ényne (+)-**6** non protégée, aucun produit de cyclisation n'a pu être obtenu à température ambiante et ce quel que soit le catalyseur utilisé (catalyseurs de Grubbs de 1^{ère} et 2^{ème} génération, de Hoveyda-Grubbs ou de Nolan). A plus haute température, au reflux de différents solvants (DCM, DCE, toluène), seule la dégradation du produit de départ est observée. Une tentative de cycloisomérisation¹⁵⁴ utilisant Pd(OAc)₂ ou PtCl₂¹⁵⁵ dans le toluène à 80°C s'est avérée également sans succès. La conduite de cette réaction sous atmosphère d'éthylène comme le préconise Mori ne permet pas d'observer les produits attendus.¹⁵⁶ Après plusieurs efforts vains pour observer une telle cyclisation, nous avons mis de côté cette partie du projet, dans l'espoir, jamais perdu, d'y revenir avec succès ultérieurement.

2. Apport décisif des travaux de Lièvre

Un an après ces premières tentatives, la lecture d'une publication de Lièvre¹⁵⁷ alors récemment parue sur la construction de systèmes diéniques dérivés de sucres par métathèse des énynes (Schéma 92) nous a invités à reprendre notre travail d'optimisation.



Conditions et réactifs : (a) Ph₃P-C(H)Br₂⁽⁺⁾, Br⁽⁻⁾, Zn, dioxane, reflux puis BuLi, (b) NaH, BnBr; (c) c.HCl; (d) TPAP, NMO, (e) Ph₃P=CH₂; (f) Grubbs II, 15 mol%, éthylène, CH₂Cl₂, TA.

Schéma 92 : Construction de systèmes diéniques par Lièvre

¹⁵⁴ Cf note 86.

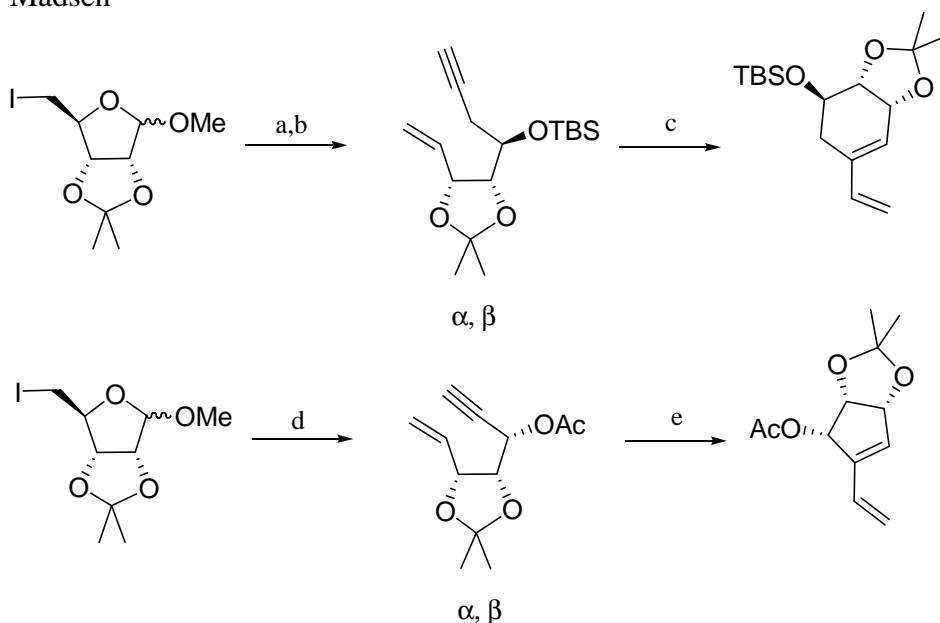
¹⁵⁵ Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *113*, 11863-11869.

¹⁵⁶ D'un point de vue expérimental (Cf partie expérimentale), la réaction est conduite sous atmosphère d'éthylène en la plaçant sous courant gazeux après dégazage suivi de l'usage d'un simple ballon pendant toute la durée de la réaction.

¹⁵⁷ Dolhem, F.; Lièvre, C.; Demailly, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2336-2342 et références citées.

Le protocole expérimental décrit par Lièvre a donc été appliqué : utiliser une quantité importante de catalyseur (15 mol%) dès le début de la réaction et procéder à température ambiante pendant une nuit, dans le DCM à des concentrations relativement faibles (proches de 0.03M) sous atmosphère d'éthylène. Cette stratégie mise en place par Lièvre à partir de sucres est semblable à celle développée dans le même temps par Madsen^{158,159} (Schéma 93).

Madsen



Conditions et réactifs : (a) Zn, bromure de propargyle,)), 40°C, THF:H₂O, 73%; (b) TBSCl, Et₃N; (c) Grubbs II, 10 mol%, éthylène, TA, 72%; (d) Zn, THF,)), puis CCMgBr puis Ac₂O, 26%; (e) Grubbs I, 10 mol%, éthylène, TA, 70%.

Schéma 93 : Construction de systèmes diéniques par Madsen

¹⁵⁸ Poulsen, C. S., Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4441-4449.

¹⁵⁹ Pour une séquence analogue utilisant la métathèse des oléfines : Hyldtoft, L.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8444-8452.

3. Un premier succès

Testées en premier lieu sur le diol libre (+)-**6**, ces conditions ont pour la première fois permis d'isoler le diène attendu (+)-**20** avec un rendement encourageant de 15% (Schéma 94).

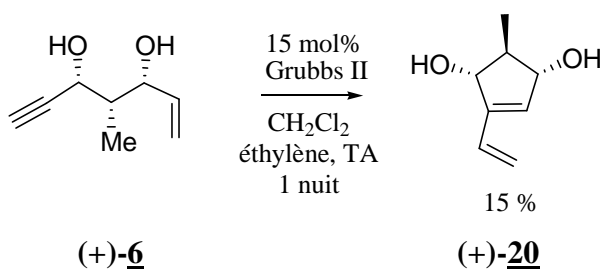
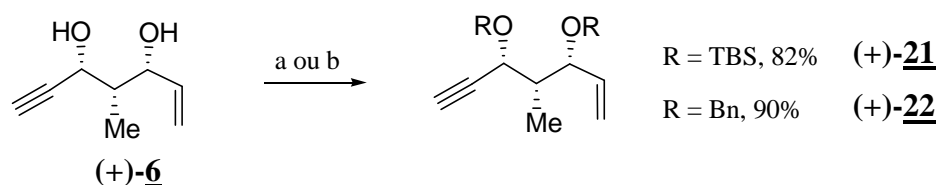


Schéma 94 : 1^{ère} cyclisation de l'ényne (+)-**6** non protégée

4. Optimisation des conditions réactionnelles

La protection du diol (+)-**6**, réalisée dans des conditions classiques, a été ensuite envisagée (Schéma 95).

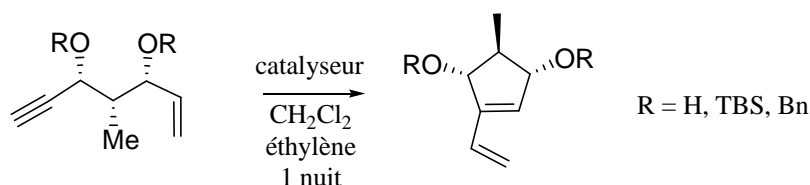


Conditions et réactifs : (a) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 82%; (b) NaH, BnBr, TBAI, 90 %.

Schéma 95 : Protection de l'ényne (+)-**6**

A notre grande satisfaction, nous avons pu constater que de telles conditions appliquées à un substrat protégé par des fonctions silyles (+)-**21** ou benzyles (+)-**22** permettent d'obtenir le diène correspondant avec un rendement de 68 et 73% respectivement. La réaction ne conduit alors qu'au produit attendu sans formation de cycle à six chaînons ou d'éventuels dimères comme Lièvre avait pu l'observer. Contrairement au cas du diène *méso* **16** non protégé, il est ici indispensable de protéger les fonctions alcools pour obtenir de bons rendements de cyclisation.

La réaction utilisant le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (Grubbs II) est plus rapide mais cependant moins propre que lorsque c'est le catalyseur de 1^{ère} génération qui est utilisé. Avec ce dernier catalyseur, le diène (+)-**23** est obtenu avec un rendement de 80% (contre 73% avec le Grubbs II) après 72 h d'agitation et ajout de 45 mol% de catalyseur (Schéma 96).



	R	Catalyseur	Conc. (M)	Temp (°C)	Rendement (%)
(+) - 20	H	10 mol% Grubbs I	0.05	42°C	Dégradation
		8 mol% Grubbs II	0.17	20°C	Dégradation
		15 mol% Grubbs II	0.05	20°C	15
(+) - 23	TBS	45 mol% Grubbs I	0.05	20°C	80
		15 mol% Grubbs II	0.03	20°C	73
(+) - 24	Bn	15 mol% Grubbs II	0.03	20°C	68

Schéma 96 : Optimisation de la métathèse ène-yne

Rejoignant ainsi les constatations de Lièvre et de Madsen, il est donc nécessaire de protéger les fonctions alcools, de ne pas chauffer tout en réalisant la réaction sous atmosphère d'éthylène. Les meilleurs résultats obtenus avec le catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération suggèrent qu'il est toujours utile, malgré la récente commercialisation du catalyseur de 2^{ème} génération, de tester le catalyseur historique.¹⁶⁰

¹⁶⁰ Ces catalyseurs, disponibles chez Aldrich, sont relativement coûteux : prix catalogue : Grubbs I : 5 g, 250, 70 €, Grubbs II : 2 g, 501,30 € (récente augmentation de 10% !), Hoveyda-Grubbs : 2 g, 793,70 €. Compte tenu du coût élevé du second, une telle remarque peut s'avérer utile. Sauf, si comme dans notre cas, une quantité bien plus importante de catalyseur est nécessaire pour obtenir un résultat comparable.

III. Comparaison métathèse ène-ène / ène-yne

A ce stade, après être parvenu à synthétiser le précurseur asymétrique du cycle A du FR182877, il est apparu nécessaire de poursuivre cette étude méthodologique en comparant de façon plus systématique les réactions de fermeture de cycle par métathèse des oléfines et métathèse ène-yne appliquées aux substrats précédemment obtenus. Une telle comparaison directe n'a été que peu étudiée dans la littérature. Seules des constatations d'ordre général ont été formulées. Une seule étude compétitive de chacune de ces deux réactions a été réalisée par Mori¹⁶¹ (Cf étude bibliographique précédente).

A. Synthèse de cyclopentènes méso

Nous nous sommes ainsi proposés, en parallèle de cette étude à caractère synthétique, de préciser concrètement ces différents éléments en comparant directement les conditions permettant d'accéder à ces dérivés de type cyclopentènes, modèles du cycle A du FR182877.

Les réaction de métathèse ène-ène réalisées sur les composés *méso* **16**, **16bis** et **16ter** (Schéma 97) donnent un premier élément de comparaison.

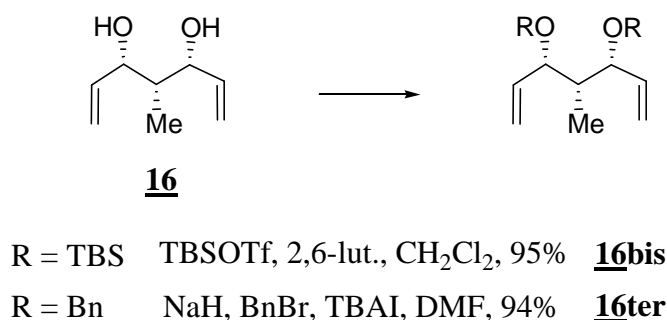
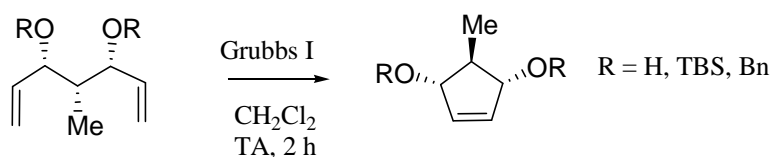


Schéma 97 : Synthèse des diènes **16bis** et **16ter**

¹⁶¹ Kinoshita, M.; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020-1022.

Seule une faible quantité de Grubbs I (5 à 8 mol%), en l'absence d'éthylène et après 2h (contre 15 mol% de Grubbs II sous atmosphère d'éthylène pour les ényne **6**, **21**, **22**) permet d'accéder aux cyclopentènes correspondants¹⁶² avec de très bons rendements (compris entre 67 et 87%) sans nécessité de protéger les fonctions alcools libres (Schéma 98). La diminution du rendement de cyclisation des substrats protégés souligne l'effet nettement favorable des alcools libres.



	R	Grubbs I	Rendement (%)
17	H	5 mol%	87%
18	TBS	5 mol%	76%
18bis	Bn	5 mol%	74%

Schéma 98 : Métathèse cyclisante de diènes *méso*

¹⁶² Pour d'autres exemples de synthèse par métathèse de cyclopentènes substitués, on pourra consulter :

Ramana, C. V.; Reddy, B. S.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2817-2819.

Gillouzeau, I.; Charamon, S.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8817-8819.

Callam, C. S.; Lowary, T. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 167-169.

Crimmins, M. T.; King, B. W.; Zuercher, W. J.; Choy, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8499-8509.

Sunazuka, T.; Hirose, T.; Shirahata, T.; Harigaya, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ōmura, S.; Smith, A. B., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2122-2123.

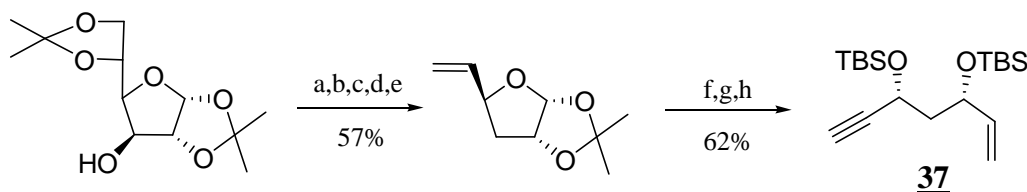
Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 791-799.

B. Synthèse de composés sans méthyle

L'influence du groupement méthyle sur l'issue de la réaction a été étudiée dans un second temps. Les analogues dépourvus de ce substituant entre les deux fonctions hydroxyles ont alors été synthétisés selon une stratégie semblable¹⁶³ (Schéma 100, page suivante) : aldolisation et réduction diastéréosélective pour conduire au diène *méso* **31** et aux ényne protégées par un groupement acétonide (**36**), TBS (**37**) et benzyle (**38**).

Ziegler a récemment proposé une stratégie alternative à partir du pool chiral¹⁶⁴ pour la synthèse de l'ényne **37** (Schéma 99).

Ziegler

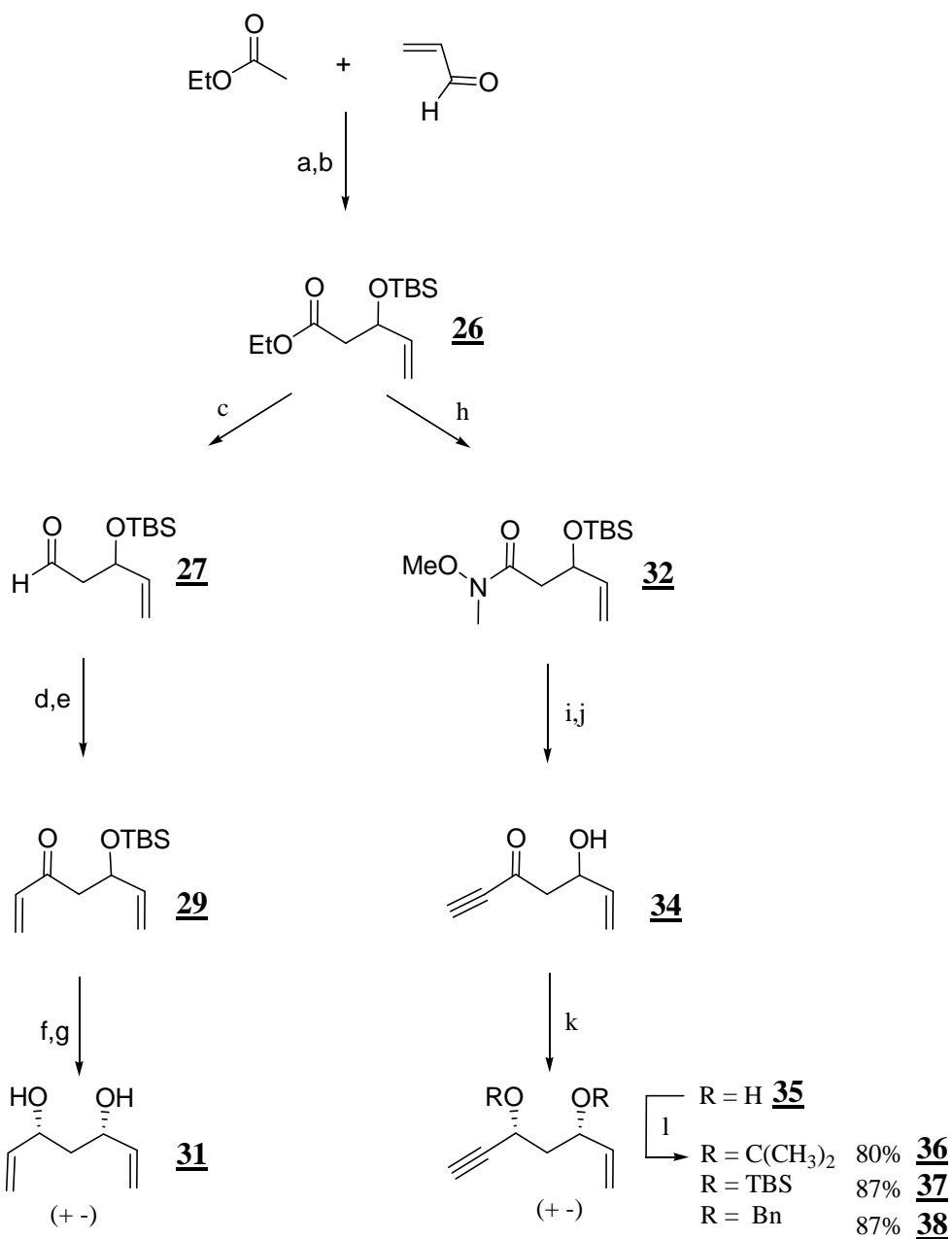


(a) NaH, THF, CS₂, MeI; (b) cat. AIBN, (Bu₃Sn)₂O, Polyméthylhydroxysilane, *n*-BuOH, 75%; (2 étapes); (c) 30% aq HOAc, 20°C, 24 h, 80%; (d) (MeO)CHNMe₂, Toluène, reflux; (e) Ac₂O, 120°C, 95 %, 2 étapes; (f) 1:1 aq. H₂SO₄ THF / reflux 80%; (g) (MeO)₂POCN₂COMe, K₂CO₃, MeOH, 84%; (h) TBSOTf, 2,6-lut., 93%.

Schéma 99 : Synthèse de l'ényne **37** par Ziegler

¹⁶³ Pour une stratégie de synthèse proche en l'absence de méthyle : Sannigrahi, M.; Mayhew, D. L.; Clive, D. L. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2776-2788.

¹⁶⁴ Ziegler, F. E.; Sarpong, M. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 9013-9018.



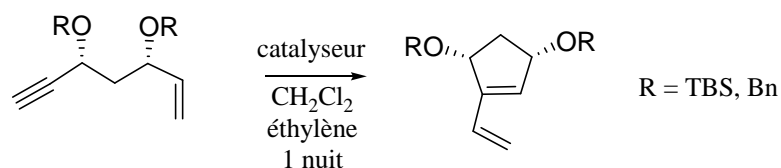
Conditions et réactifs : (a) LDA, -78°C , 67%; (b) TBSCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , TA, 94%; (c) Dibal-H, Toluène, -78°C ; (d) bromure de vinylmagnésium, THF, 0°C ; (e) Swern, 29% 3 étapes; (f) $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$, 5/95, 60% non optimisé; (g) Dibal-H, THF, -78°C , 61%, non optimisé; (h) $i\text{-PrMgCl}$, NHOMeMe.HCl , $-15^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$, 90%; (i) HCCMgBr , THF, $-15^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$, 73%; (j) $\text{HF}/\text{CH}_3\text{CN}$, 5/95, TA, 89%; (k) Dibal-H, THF, -78°C , 91%; (l) 2,2-Diméthoxypropane, CSA ou TBSOTf, 2,6-lutidine, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$, 87% ou NaH, BnBr, TBAI, 0°C , 87%.

Schéma 100 : Synthèse des diols *syn* dépourvus de méthyle

C. Résultats et éléments de comparaison

Dans les conditions optimisées de réaction de métathèse, des rendements similaires avec le catalyseur de Grubbs II ont été obtenus (Schéma 101) suggérant ainsi la faible influence du méthyle quant à l'issue de cette réaction de métathèse.

En revanche, avec celui de 1^{ère} génération et par rapport à l'étude en présence du groupement méthyle, les conversions observées sont plus rapides et la quantité de catalyseur nécessaire est moins importante pour mener la réaction à son terme. Ce catalyseur est peut-être plus sensible à l'encombrement dans ce cas. Fait remarquable, le diène protégé sous la forme d'éthers de TBS **39** a pu être obtenu avec un excellent rendement de 94% (80% avec son homologue méthylé) lorsque 25 mol% de catalyseur de 1^{ère} génération (contre 45 mol%) sont utilisés (Schéma 101).



	R	Catalyseur	Rendement (%)
39	TBS	15 mol% Grubbs II	72
		25 mol% Grubbs I	94
40	Bn	15 mol% Grubbs II	70

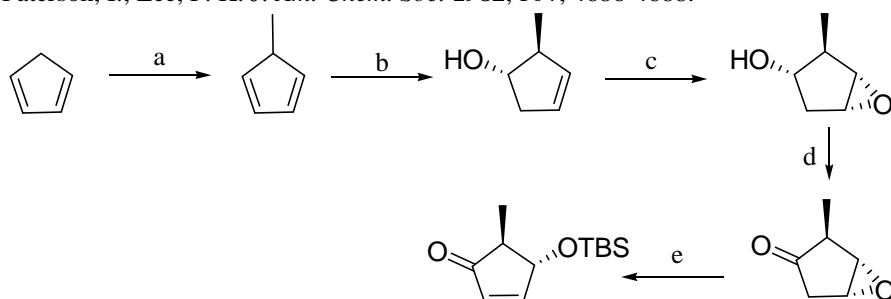
Schéma 101 : Métathèse ène-yne en l'absence de méthyle

D. Synthèse d'énones et d'ynones par métathèse

Selon le même schéma, l'énone chirale **41** décrite par Stork¹⁶⁵ (X = Me, Schéma 102) a été synthétisée¹⁶⁶ dans le but de comparer la cyclisation des alcools allyliques protégés avec un homologue oxydé comme une énone. Les résultats montrent que la cyclisation de cette cétone conjuguée, comme de son homologue **49** sans méthyle est plus lente (une nuit contre 1-2h), les rendements diminuant de 74-87 à 67-66%.

L'ynone (-)-**42** a pu être également synthétisée selon un schéma semblable avec un rendement cependant plus faible (34%, Schéma 102, page suivante). Il faut aussi noter la tendance à la dimérisation du diène obtenu¹⁶⁷ dans le cas de la métathèse d'une ényne appauvrie comme (+)-**4**.

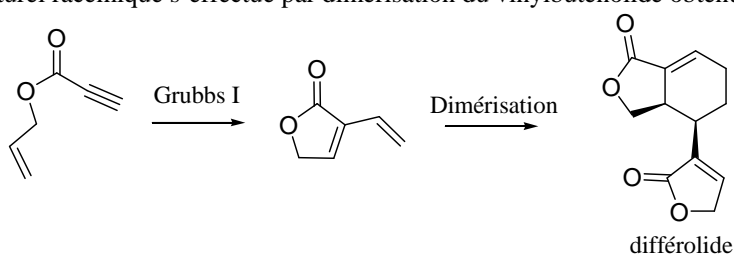
¹⁶⁵ Stork, G.; Paterson, I.; Lee, F. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4686-4688.



Conditions et réactifs : (a) Na, MeI; (b) (-)-diisocampheylborane, 50%; (c) VO(acac)₂, *t*-BuOOH, 86%; (d) Jones; (e) Et₃N, CH₂Cl₂ puis TBSCl, DMAP, 83%, 3 étapes.

¹⁶⁶ Cette synthèse n'est qu'une illustration qui ne peut encore concurrencer le schéma de Stork sans un travail complémentaire d'optimisation, le nombre d'étapes pour la voie métathèse étant cependant comparable si le groupement vinyle est introduit sans protection temporaire de l'alcool.

¹⁶⁷ Hoye a utilisé une séquence de métathèse d'ényne du propiolate d'allyle pour la synthèse du différolide. L'accès au produit naturel racémique s'effectue par dimérisation du vinylbuténolide obtenu :



Hoye, T. R.; Donaldson, S. M.; Vos, T. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 277-279.

Il s'agit, à notre connaissance, du premier exemple connu dans la littérature de cyclisation de ce type d'ynone par métathèse d'ényne.

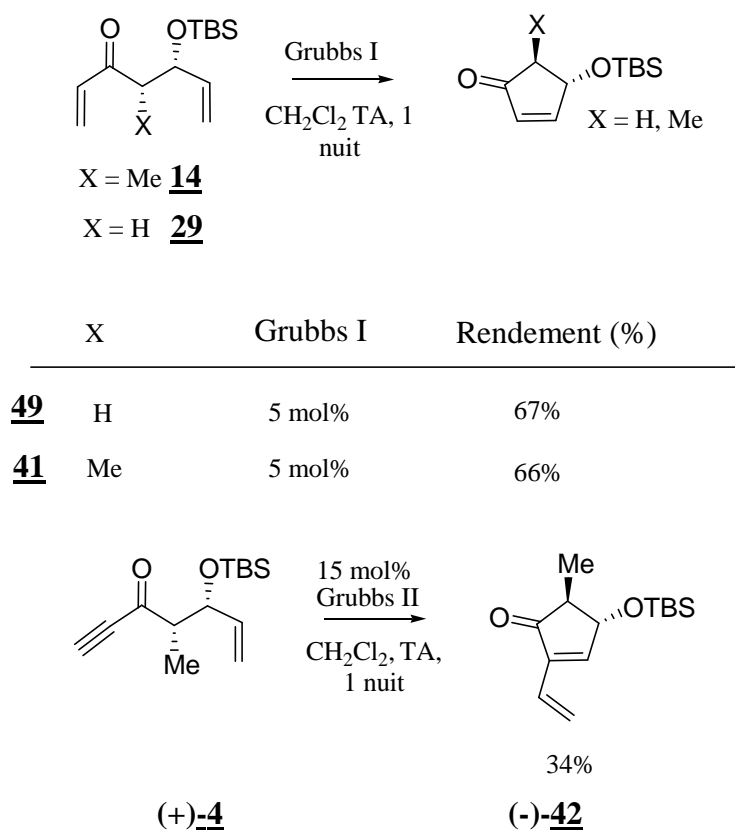


Schéma 102 : Synthèse d'énones et de vinylcyclopenténone par métathèse

La chute des rendements constatée dans ces deux cas peut s'expliquer¹⁶⁸ par une coordination du catalyseur au niveau de la cétone du système conjugué réduisant ainsi son efficacité. L'usage de $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ décrit par Fürstner¹⁶⁹ devrait peut-être permettre de résoudre cette difficulté (Schéma 103).

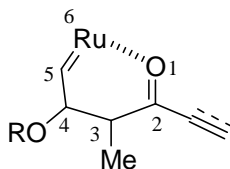


Schéma 103 : Coordination du ruthénium et diminution de la réactivité observée

¹⁶⁸ L'instabilité de l'ynone acyclique, tant en conditions acides que basiques, peut également intervenir.

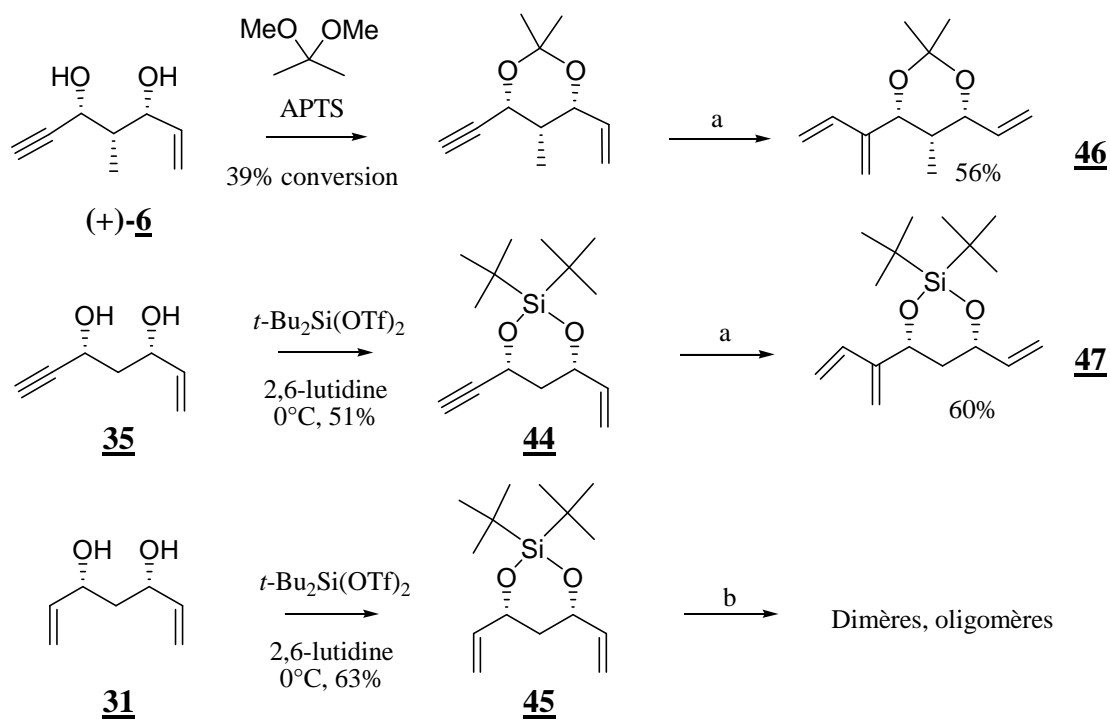
¹⁶⁹ Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.

Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H. J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204-2207.

Fürstner, A. F.; Thiel, O. R.; Lehmann, C. W. *Organometallics* **2002**, *21*, 331-335.

E. Synthèse et réactivité d'énynes protégées par un groupement cyclique

Dans le but de tester par ailleurs l'influence d'un groupement protecteur cyclique du diol sur la cyclisation, les énynes protégées sous la forme d'acétonide **(+)-7** ou d'un groupement silylé cyclique (**44**, **45**) ont été synthétisées (Schéma 104). Dans les deux cas, la tension de cycle introduite empêche la formation des bicycles correspondants. Soumises aux conditions précédemment développées sous atmosphère d'éthylène, ces énynes protégées réagissent pour donner uniquement l'adduit résultant de la métathèse croisée avec l'éthylène. Dans le cas de l'oléfine correspondante (**45**), seuls des oligomères sont obtenus (Schéma 104).



Conditions et réactifs : (a) 15 mol% Grubbs II, éthylène, CH₂Cl₂, TA, 0.03 M;
(b) 10 mol% Grubbs I, CH₂Cl₂, TA ou reflux.

Schéma 104 : Groupements protecteurs cycliques et tentatives de cyclisation

Ces observations pourraient être le préalable d'une étude mécanistique portant sur la détermination du site de complexation privilégié du catalyseur sur la double ou la triple liaison. Cette question n'a pas encore été tranchée comme nous avons pu le voir dans la partie bibliographique relative à la métathèse d'ényne.

Dans notre cas, la réaction avec l'oléfine ne peut se poursuivre par la formation du cycle correspondant compte tenu de la tension induite par un groupement protecteur cyclique.¹⁷⁰ Un équilibre s'établit alors puisqu'une réaction de métathèse croisée avec l'éthylène redonne le produit de départ. La triple liaison finit par réagir pour consommer, après une nouvelle réaction de métathèse croisée, l'ensemble du produit de départ. Il est cependant possible d'introduire¹⁷¹ directement le groupement silylène sur le diol cyclique **19**, contrairement à l'acétonide, pour donner le même produit **48** que celui qui serait obtenu par cyclisation. La réaction de métathèse est donc envisageable sur le plan thermodynamique, mais il faudrait alors comparer la stabilité des silylène **45** et **45bis** : si **45bis** est moins stable, l'équilibre sera alors déplacé vers **45** (Schéma 105).

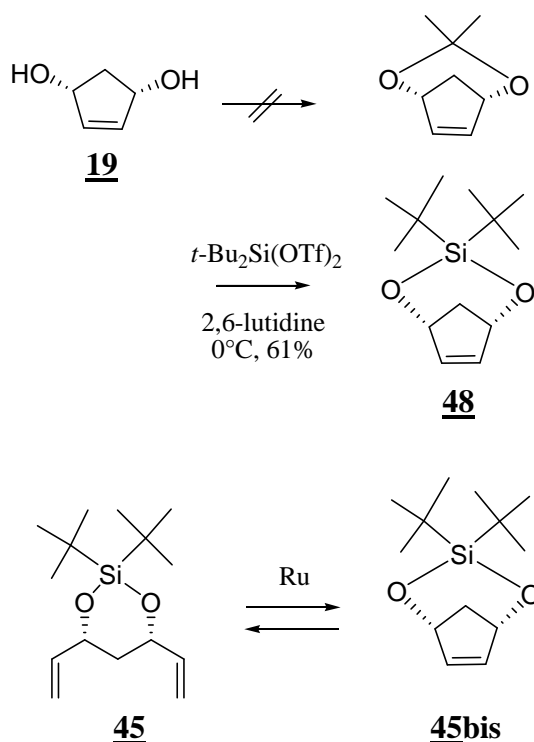


Schéma 105 : Protection d'un diol de type cyclopentène par un groupement cyclique

¹⁷⁰ Une étude de cette cyclisation par RMN a été entamée au laboratoire en collaboration avec L. Grimaud à l'ENSTA sans résultat probant à ce jour. Des expériences complémentaires doivent être menées.

¹⁷¹ Cette réaction sera évoquée ultérieurement.

Ces observations mettent donc en évidence le caractère particulièrement favorable de la métathèse des oléfines par rapport à celle des énynes dans le cas de la synthèse de dérivés de cyclopentènes substitués. Seuls 5 mol%¹⁷² de catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération sont nécessaires pour achever la réaction après seulement 1-2h. Dans le cas des énynes en revanche, une quantité sensiblement plus importante de catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération (≥ 15 mol%) doit être utilisée pour observer une cyclisation après une nuit. Enfin, la nécessité de réaliser la réaction sous atmosphère d'éthylène souligne la difficulté à synthétiser de tels diènes cycliques en comparaison de leurs homologues de type cyclopentène. Un schéma récapitulatif résume l'essentiel des résultats obtenus (Schéma 106). Dans notre cas particulier, ces conclusions ne rejoignent pas ce que Poulsen et Madsen ont d'ailleurs pu écrire récemment à ce sujet.¹⁷³

¹⁷² Les essais d'optimisation pour réduire cette quantité de catalyseur n'ont pas été menés. Compte tenu du caractère favorable d'une telle cyclisation, on peut se montrer raisonnablement optimiste.

¹⁷³ « It should be noted that for similar substrates there is generally not a significant difference between the rate for ring-closing diene and ring-closing enyne metathesis » in Poulsen, C. D.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, 1-18.

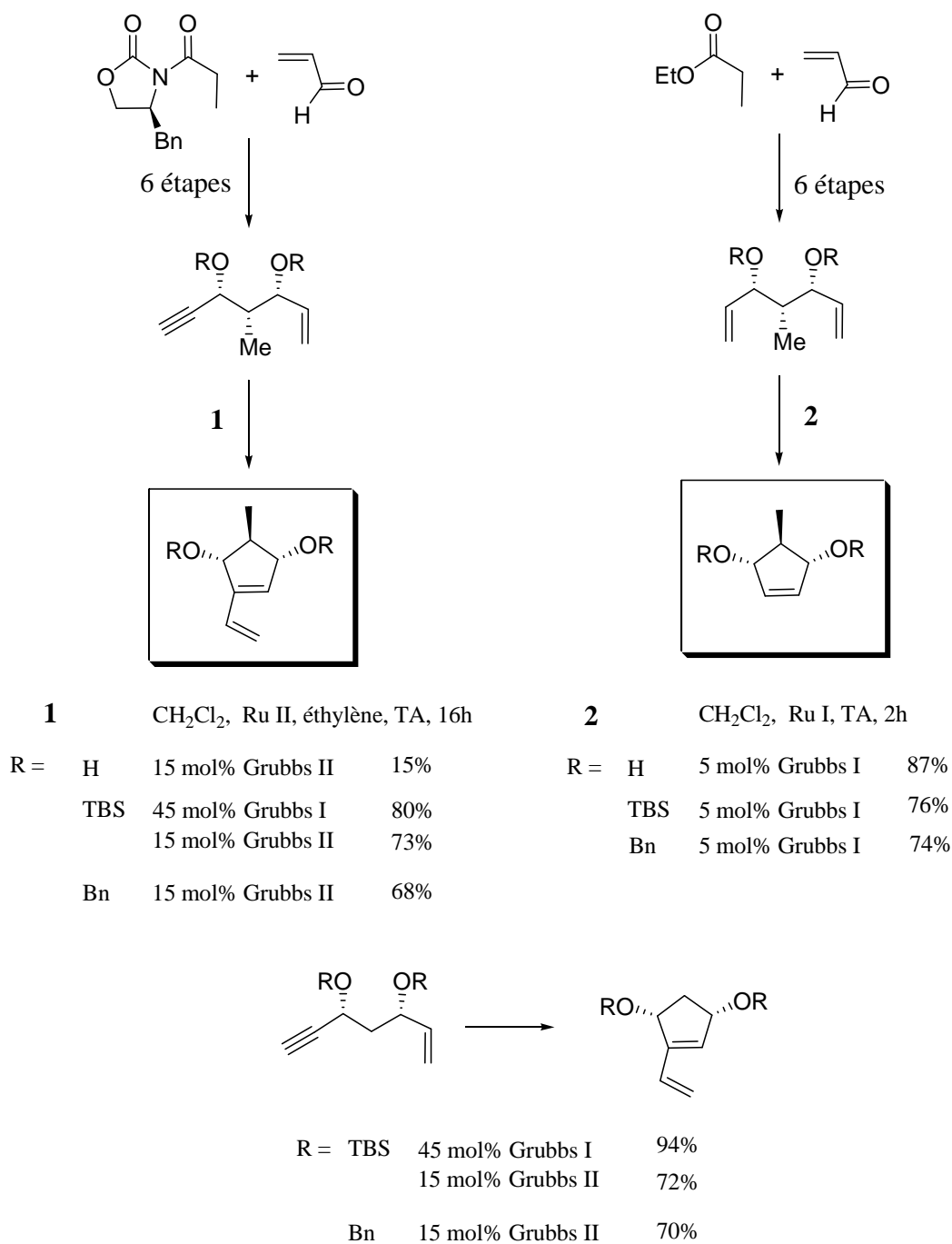


Schéma 106 : Principaux résultats obtenus

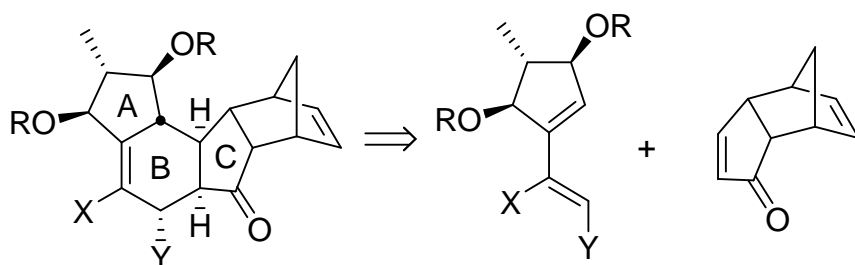
Conclusion

L'accès au diène précurseur du cycle A du FR182877 s'est avéré finalement plus délicat que prévu compte tenu des difficultés liées à l'étape clé de la réaction de métathèse d'ényne. Un travail d'optimisation a permis cependant d'atteindre la cible fixée. L'étude méthodologique engagée par la suite a été l'occasion de réaliser l'une des premières comparaisons systématiques d'un point de vue synthétique des réactions de métathèse ène-yne et ène-ène pour la synthèse de cyclopentènes fonctionnalisés. Elle permet également de rappeler la nécessité, lorsque l'on souhaite introduire une telle réaction de métathèse d'ényne dans un schéma de synthèse totale, d'évaluer au préalable les chances de succès d'une telle réaction, parfois plus capricieuse qu'une réaction devenue d'usage courant comme la métathèse des oléfines.

Développée en parallèle de ce travail sur la réaction de métathèse ène-yne, l'étude présentée dans la suite concerne la seconde étape clé du schéma rétrosynthétique envisagé pour la synthèse du tricycle ABC du FR182877 : la réaction de Diels-Alder intermoléculaire.

CHAPITRE IV

Etude de l'étape clé de cycloaddition de Diels-Alder



Chapitre IV : Etude de la cycloaddition de Diels-Alder

Introduction

Parallèlement aux travaux relatifs à la synthèse du cycle A du FR182877 par métathèse d'ényne, nous avons envisagé d'élaborer un modèle de celui-ci dans le but de tester rapidement la réaction de Diels-Alder intermoléculaire, seconde étape clé du schéma rétrosynthétique pour le tricycle ABC du FR182877.

La difficulté réside dans la nécessité d'installer de façon diastéréosélective un groupement méthyle entre les deux fonctions hydroxyles. Le modèle choisi s'affranchit simplement de cette difficulté tout en conservant les deux substituants en *cis* (Schéma 107).



Schéma 107 : Modèle du cycle A du FR182877

I. Synthèse et réactivité de composés modèles

A. Synthèse du diène modèle du cycle A

La synthèse du diène modèle débute par le réarrangement en conditions acides aqueuses de l'alcool furfurylique^{174,175} pour donner la 4-hydroxycyclopenténone. Le rendement de cette réaction reste faible (15-35%) après deux jours de reflux dans une solution aqueuse tamponnée à pH = 4.8. Un chauffage prolongé est sans effet. Seul un ajustement précis du pH de la réaction permet tout au moins de reproduire un rendement de 35%, toutefois inférieur aux valeurs décrites dans la littérature (~50%). Le produit obtenu, sous la forme d'une huile,¹⁷⁶ est aussi particulièrement soluble dans l'eau ce qui complique son extraction (Schéma 108).

¹⁷⁴ Pour une revue : Piancatelli, G.; D'Auria, M.; D'Onofrio, F. *Synthesis* **1994**, 867-890.

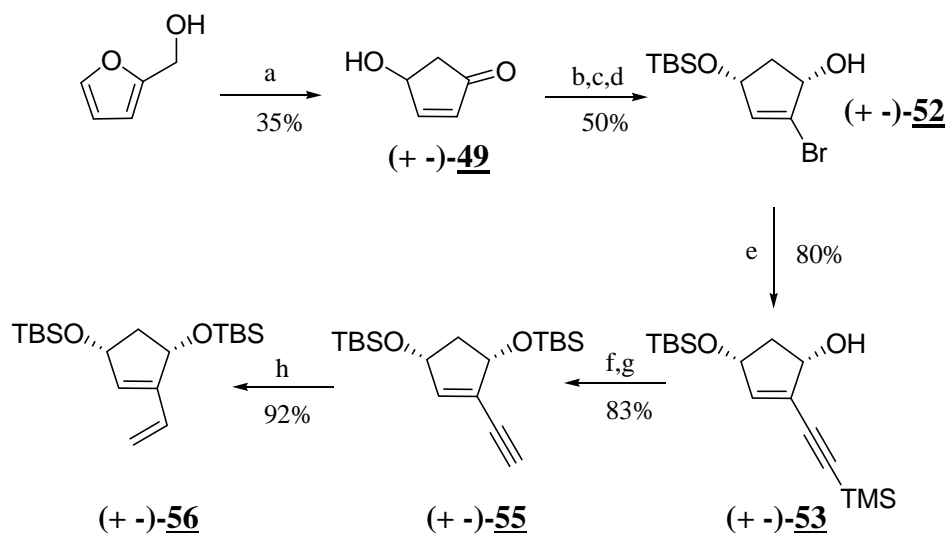
Basra, S. K.; Drew, M. G.; Mann, J.; Kane, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3592-3598.

Curran, T. T.; Hay, D. A.; Koegel, C. P.; Evans, J. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1983-2004.

¹⁷⁵ Pour une alternative par réaction du Br₂ sur le méthylfuran suivie de l'hydrolyse en milieu tamponné :

Bartlett, P. A.; Toochinda, T.; An, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1326-1333.

¹⁷⁶ La 4-hydroxycyclopenténone obtenue sous la forme d'une huile marron présente un fort pouvoir colorant voire « tachant ».



Conditions et réactifs : (a) KH_2PO_4 , H_3PO_4 , H_2O , reflux, 48 h, 35%; (b) TBSCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , TA; (c) Br_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , TA; (d) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH, -78°C , 50% 3 étapes; (e) $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$, DIPA, CuI, TMS acétylène, TA, 80%; (f) TBSCl, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , TA, 96%; (g) K_2CO_3 , MeOH, TA, 86%; (h) ZnBr_2 , K, THF / H_2O / MeOH, reflux, 92%.

Schéma 108 : Synthèse du diène (+ -)-56, modèle du cycle A

Sans s'attarder sur cette étape qui permet d'obtenir une quantité suffisante de produit (+ -)-52 (de l'ordre de 25 g) après réitération, le produit obtenu a été protégé sans purification intermédiaire par un groupement TBS (50). Une séquence de bromation-élimination conduit à l'énone α -bromée (51) qui est ensuite réduite de façon diastéréosélective dans les conditions de Luche avec une sélectivité de 11 : 1 en faveur du composé *cis*¹⁷⁷ (52) (50 %, trois étapes) (Schéma 108).

Cet alcool libre 52 est alors engagé dans une réaction de couplage de Sonogashira¹⁷⁸ en présence de triméthylsilylacétylène¹⁷⁹ (80%).

¹⁷⁷ Nakazawa, M.; Sakamoto, Y.; Takahashi, T.; Tomooka, K.; Ishikawa, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5923-5926.

Paquette, L. A.; Kuo, L. H.; Hamme, A.; Krenzholtz, R.; Doyon, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1730-1736.

Thompson, L. A.; Moore, F. L.; Moon, Y. C.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2066-2067.

¹⁷⁸ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hogihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467-4470.

¹⁷⁹ Pour une stratégie similaire :

Wender, P. A.; Tebbe, M. J. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1419-1434.

Sugahara, T.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **1997**, 767-768.

Kabat, M. M.; Kieglik, J.; Cohen, N.; Toth, K.; Wovkulich, P. M.; Uskoković, M. R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 118-124.

Sato, I.; Toyama, K.; Kikuchi, T.; Hirama, M. *Synlett*, **1998**, 1308-1310.

Un essai de couplage de Stille avec le vinyltributylstannane dans les conditions de Farina¹⁸⁰ (AsPh₃, NMP, LiCl, Pd₂dba₃) sur l'alcool libre¹⁸¹ (**52**) n'ayant pas été concluant, la voie utilisant le TMS acétylène a été conservée.¹⁸² L'ényne (**54**) obtenue est protégée sous la forme d'un éther de TBS (**55**, 96%). Cette étape de protection a été réalisée à l'issue de la réaction de couplage car celle-ci ne fonctionne pas sur le diol-*cis* doublement protégé, sans doute pour des raisons d'encombrement stérique.

La triple liaison de **53** est ensuite déprotégée sélectivement en utilisant une quantité catalytique de K₂CO₃ dans le MeOH (86%). A ce stade, il est impératif de protéger auparavant la fonction alcool pour éviter une migration-1,3 de groupements silylés lors de l'étape suivante de déprotection de la triple liaison (Schéma 108). L'ényne **55** ainsi obtenue doit être ensuite réduite de façon ménagée pour accéder au diène correspondant. Dans les conditions classiques utilisant une hydrogénation en présence du catalyseur de Lindlar et de quinoléine¹⁸³ dans l'hexane, il n'a pas été possible de s'arrêter au diène, une quantité importante de produit résultant d'une réduction jusqu'à l'alcane correspondant ayant été isolée simultanément. Nous nous sommes alors tournés vers une réduction de type monoélectronique de la triple liaison¹⁸⁴ en utilisant du zinc métallique¹⁸⁵ activé dans les conditions de Rieke.^{186,187,188}

¹⁸⁰ Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.

¹⁸¹ Pour une stratégie similaire : Hayashi, R.; Fernández, S.; Okamura, W. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 851-854.

¹⁸² L'utilisation de bromure de vinylmagnésium en présence de Pd(Ph₃)₄ dans les conditions de Kumada n'a pas été tentée : Carreño, M. C.; Urbano, A.; Di Vitta, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8320-8330.

Le passage par l'aldéhyde α,β -insaturé suivi d'une oléfination non plus : Fisher, M. J.; Hehre, W. J.; Kahn, S. D.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4625-4633.

¹⁸³ Pour un exemple : Hoeger, C. A.; Johnston, A. D.; Okamura, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4690-4698. Sostelo, J. P.; Mascareñas, J. L.; Castedo, L.; Mouriño, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 118-123.

¹⁸⁴ Cette stratégie a été suggérée par Lionel Gentric qui faisait appel à la même réaction dans le cadre de sa thèse au laboratoire : Lionel Gentric, *Thèse de Doctorat*, Ecole Polytechnique, **2002**.

¹⁸⁵ Ce zinc extrêmement divisé est obtenu par réduction du ZnBr₂ en présence de potassium.

¹⁸⁶ Rieke, R. D. *Aldrichimica Acta*, **2000**, *33*, 52-60. Pour l'utilisation du zinc de Rieke dans la réduction sélective des alcynes : White, J. B.; Chou, W. N.; Clark, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 299-302 et pour un mode opératoire : Chou, N. N.; White, J. D.; Smith, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4658-4667.

¹⁸⁷ L'utilisation de zinc activé par KCN n'a pas donné de résultat satisfaisant :

Näf, F.; Decorzant, R.; Thommen, W.; Willhalm, B.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1016-1037.

Mosimann, H.; Vogel, P.; Pinkerton, A. A.; Kirschbaum, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3002-3007.

¹⁸⁸ Pour d'autres méthodes de réduction stéréosélective de triple liaison :

Couple Zn(Cu) : Sondengam, B. L.; Charles, G.; Akam, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1069-1070.

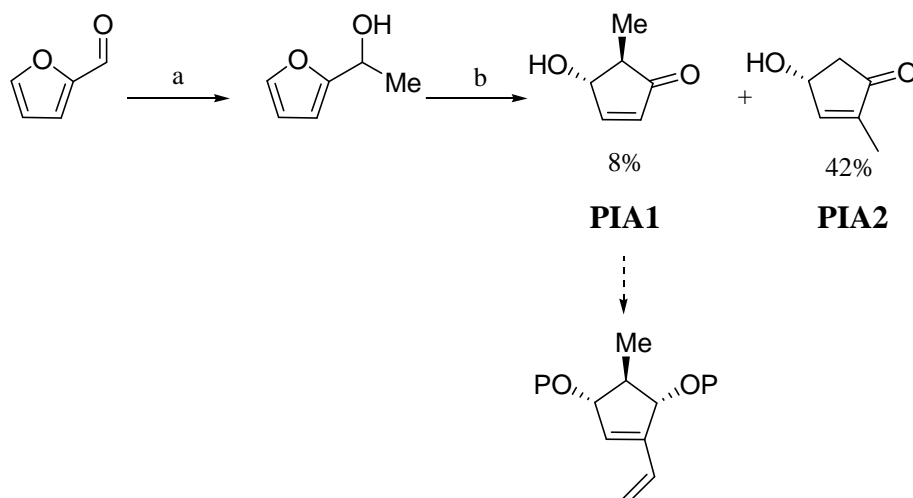
Cu(OAc)₂, AgNO₃, Zn : Boland, W.; Schroer, N.; Sieler, C.; Feigel, M. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1025-1040.

Red-Al (pour les alcools propargyliques) : Mayer, H. J.; Rigassi, N.; Scwieter, U.; Weedon, B. C. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1424-1427.

L'ényne **55** est alors réduite dans ces conditions au reflux d'un mélange THF / eau / méthanol pour conduire au diène racémique **56** correspondant avec un très bon rendement de 92% au terme d'une séquence optimisée (hormis le réarrangement de la première étape) comprenant sept étapes avec un rendement global de 31%.

Dans le but d'introduire rapidement le groupement méthyle avec la configuration relative désirée pour la synthèse du cycle A du FR182877, le réarrangement du furanyl éthanol a été envisagé selon un protocole décrit par Piancatelli.¹⁸⁹

Celui-ci conduit dans les mêmes conditions à un mélange de deux produits isomères difficilement séparables: la 4-hydroxy-5-méthyl-cyclopentèn-2-one et 4-hydroxy-2-méthylcyclopentèn-2-one. Si le rendement de cette réaction non optimisée reste encore faible (8% obtenus-30% décrits-), il est cependant possible de préparer la 4-hydroxycyclopenténone souhaitée (**PIA1**) en une étape de façon stéréosélective sous la forme d'un seul diastéréoisomère.



Conditions et réactifs : (a) MeLi, THF, 0°C, 97%; (b) KH₂PO₄, H₃PO₄, H₂O, reflux.

Schéma 109 : Synthèse de la 4-hydroxy-5-méthyl-cyclopentèn-2-one

Le mécanisme proposé par Piancatelli postule une électrocyclisation thermique conrotatoire à quatre électrons (Schéma 110).

¹⁸⁹ Piancatelli, G.; Scettri, A.; Barbadoro, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 39, 3555-3558.
West, F. G.; Gunawardena, G. U. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2402-2406.

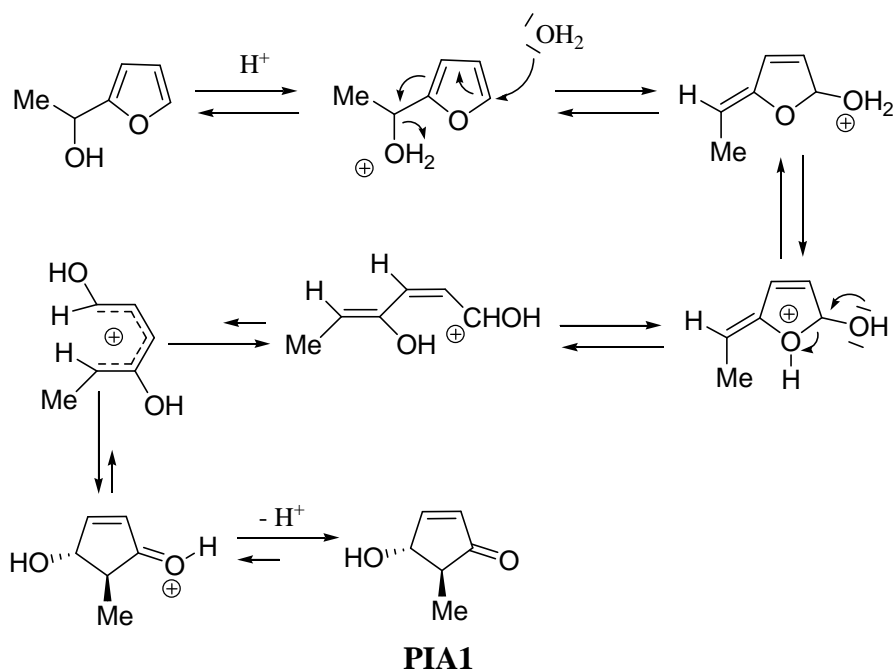
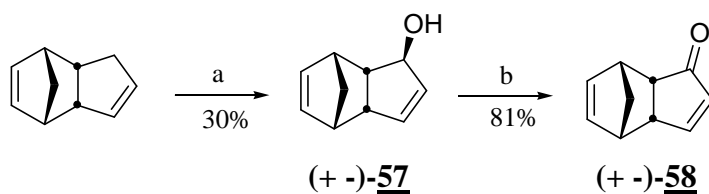


Schéma 110 : Mécanisme proposé par Piancatelli pour la formation de PIA1

Un travail d'optimisation doit être accompli pour éviter la formation de **PIA2** et permettre l'introduction rapide du méthyle dans la configuration désirée pour accéder au produit naturel.

B. Synthèse du diénophile **58**

Dans le même temps, l'énone tricyclique encombrée **58** faisant figure de diénophile a été synthétisée, sous sa forme racémique, en deux étapes (Schéma 111) à partir du dimère du cyclopentadiène.¹⁹⁰

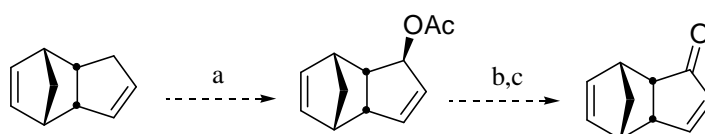


Conditions et réactifs : (a) SeO_2 , KH_2PO_4 , dioxane, H_2O , reflux, 30%;
(b) PCC, célite, CH_2Cl_2 , TA, 81%.

Schéma 111 : Synthèse de l'énone tricyclique **58**

¹⁹⁰ Rosenblum, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3179-3181.
Woodward, R. B.; Katz, T. J. *Tetrahedron* **1959**, 5, 70-89.
Dilling, W. L.; Plepys, R. M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2971-2976.

Les rendements de l'oxydation allylique par le dioxyde de sélénium ne sont que moyens (30%) et peuvent s'expliquer par la mauvaise qualité de l'oxydant utilisé.¹⁹¹ L'alcool allylique obtenu (**57**) est ensuite oxydé en présence de PCC / célite¹⁹² pour conduire à l'énone **58** correspondante (81%). Une stratégie alternative (Schéma 112) proposée par Ogasawara¹⁹³ a été alors envisagée consistant à préparer l'acétate allylique en présence de $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ / KMnO_4 , pour éviter le recours à SeO_2 . Cependant, le produit n'a pu être obtenu¹⁹⁴ et cette solution a été abandonnée.



Conditions et réactifs : (a) $\text{Mn}(\text{OAc})_2$, KMnO_4 , KBr , Ac_2O , AcOH , (b) K_2CO_3 , MeOH ; (c) MnO_2 .

Schéma 112 : Stratégie alternative par Ogasawara utilisant des réactifs « propres »

¹⁹¹ Compte tenu de la toxicité du dioxyde de sélénium, nous avons renoncé à le purifier par sublimation pour se contenter des rendements obtenus.

¹⁹² L'usage de MnO_2 fraîchement activé après une nuit à l'étuve (120°C) permet d'obtenir des rendements comparables.

¹⁹³ Takano, S.; Moriya, M.; Tanaka, K.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1994**, 687-689.

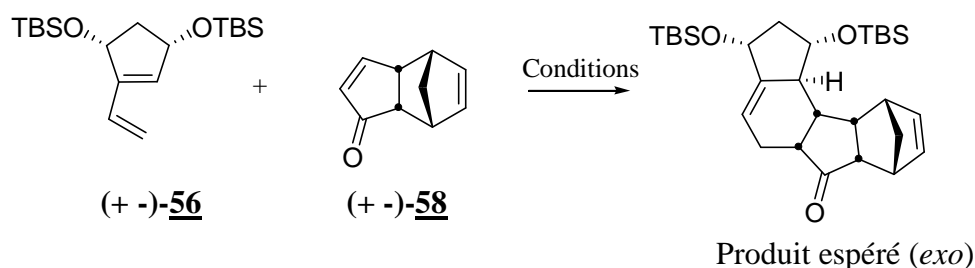
¹⁹⁴ Sans doute à cause d'un $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ de mauvaise qualité.

C. Premiers essais de cycloaddition

1. Echec en conditions acide de Lewis ou thermiques

Une fois le diène modèle **56** et le diénophile correspondant **58** disponibles, les premiers essais de cycloaddition de Diels-Alder^{195,196} ont été réalisés.

Malheureusement, quelles que soient les conditions utilisées (acides de Lewis¹⁹⁷ ou thermiques), aucun produit de cycloaddition n'a pu être observé. Seule la présence de produits de dégradation ou de déprotection du diène a pu être constatée lorsqu'une réaction était observée. Les cycloalcénones du type de **58** sont d'ailleurs connues pour être de mauvais diénophiles¹⁹⁸ (Schéma 113).



Conditions	Observations
Et ₂ AlCl	Déprotection du diène
EtAlCl ₂	Réaction très lente
AlCl ₃	Dégradation
LiClO ₄	Réaction très lente
BF ₃ ·OEt ₂	Dégradation
SnCl ₄	Dégradation
ZnCl ₂	Réaction très lente
Toluène reflux / tube scellé	Réaction très lente / Dégradation

Schéma 113 : Essais de cycloaddition en conditions thermiques et acides de Lewis

¹⁹⁵ Oppolzer, W.; In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed. Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 5, 315-398.

¹⁹⁶ Pour deux revues récentes:

Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698 et Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667.

¹⁹⁷ Pour une suggestion des acides de Lewis à tester :

Shing, T. K.; Lo, H. Y.; Mako, T. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4643-4648.

Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2802-2808.

pour LiClO₄ : Grieco, P. A.; Garner, P.; He, Z. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1897-1900.

¹⁹⁸ Pour une revue : Fringuelli, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *Org. Prep. Proc.* **1990**, *22*, 131-165.

2. Réactivité vis-à-vis de diénophiles activés

Dans ce contexte, nous avons choisi d'étudier la réactivité du diène **56** vis-à-vis de diénophiles particulièrement activés. Chauffé en présence d'anhydride maléique,¹⁹⁹ celui-ci réagit pour donner un seul cycloadduit de configuration *endo* conformément aux règles d'Alder²⁰⁰ en présence d'un diénophile cyclique (Schéma 114). La position des groupements OTBS n'a pas été déterminée dans un premier temps.

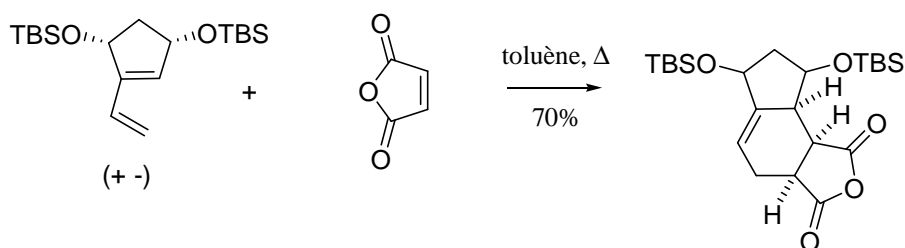


Schéma 114 : Réaction du diène **56** avec l'anhydride maléique

Si un diénophile ponté (**58bis**),²⁰¹ activé par la présence d'un second groupement carbonyle est utilisé, l'adduit *endo* correspondant (**59**) est isolé avec un rendement de 13%. Dans les conditions de la réaction, il n'est pas possible d'éviter une réaction de rétro Diels-Alder qui conduit *in situ* au diène tricyclique conjugué (**60**, 40%)²⁰² (Schéma 115, la configuration relative des OTBS n'a pas été déterminée à ce stade d'étude de la réactivité).

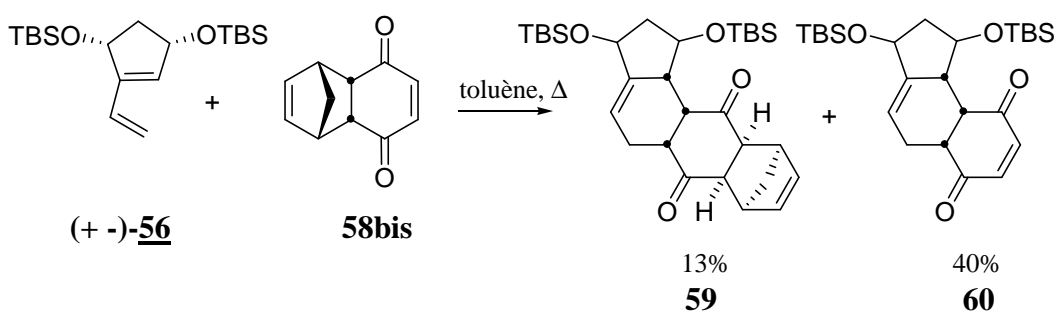


Schéma 115 : Réaction de **56** avec un diénophile ponté activé

¹⁹⁹ Dans le souci de minimiser les temps de réaction, nous avons choisi d'effectuer ces réactions à chaud (80°C) pendant quatre heures. A température ambiante, cette réaction est possible mais il faut attendre près de 36 heures pour qu'elle soit terminée.

²⁰⁰ Wollueber, H. *In Diels Alder Reaktion*, Thieme, Stuttgart, 1972.

²⁰¹ Préparé par réaction entre le cyclopentadiène et la *p*-benzoquinone fraîchement sublimée -78°C-> TA, MeOH, 76% sur une échelle de 33 g.

²⁰² La configuration des deux OTBS par rapport au reste de la molécule et la configuration du pont n'ont pas été déterminées dans les deux cas.

D. Activation des deux partenaires de cycloaddition

1. Activation du diénophile 58

a) Rôle du Brome : précédents

Au vu de ces résultats, c'est donc le diénophile 58 qui ne semble pas assez réactif. D'où la nécessité d'activer le système en appauvrissant le diénophile en électrons. Une telle activation est rendue difficile cependant par la présence de deux doubles liaisons réactives qu'il faut parvenir à discriminer pour n'affecter que l'oléfine conjuguée. Parmi les différents groupes recensés,^{203,204} le choix s'est porté sur le brome dans la mesure où la préparation du diénophile bromé était décrite. Liu a en effet montré que la présence d'un atome de brome en position 2 permet d'augmenter significativement la réactivité des énonés cycliques engagées dans les réactions de Diels-Alder intermoléculaires. L'élimination consécutive du brome donne un accès à des systèmes de type diénone conjuguée (Schéma 116).

²⁰³ Groupes de nature à appauvrir le diénophile engagé dans une réaction de Diels-Alder avec des diènes riches. La réaction de type Diels-Alder à demande inverse observée en appauvrissant le diène tout en enrichissant le diénophile n'a pas été considérée.

²⁰⁴Brome : Liu, H. J.; Shia, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1817-1820

Kim, K.; Guo, Y.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6866-6871.

Cyano : Bienfait, B.; Coppe-Motte, G.; Merényi, R.; Viehe, H. G.; Sicking, W.; Sustmann, R. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 8167-8176

Zhu, J. L.; Shia, K. S.; Liu, H. J. *Chem. Commun.* **2000**, 1599-1600.

Ester : Liu, H. J.; Chew, S. Y.; Browne, E. N.; Kim, J. B. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1193-1208.

Formyl : Liotta, D.; Saindane, M.; Barnum, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3224-3226.

Phosphonate : Chien, C. F.; Wu, J. D.; Shia, K. S.; Liu, H. J. *Chem. Commun.* **2002**, 248-249.

Boronate : Vaultier, M.; Trichet, F.; Carboni, B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4169-4172.

Sélénure SePh : Liotta, D.; Saindane, M.; Barnum, C.; Zima, G. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4881-4889.

Sulfure SPh: Knapp, S.; Lis, R.; Michna, P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 624-626.

Sulfoxyde : Carreño, M. C.; Ruano, J. L.; Toledo, M. A.; Urbano, A.; Reinor, C.; Stefani, V.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 502-509 et références citées.

Sulfone : Paquette, L. A.; Crouse, G. D. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 141-142.

Nitro : Corey, E. J.; Estreicher, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 603-608.

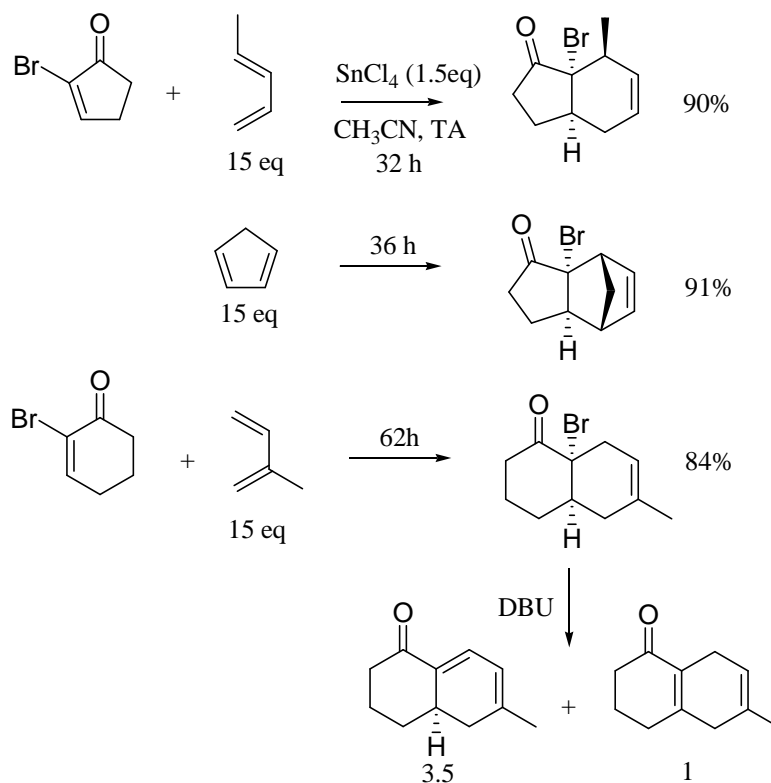


Schéma 116 : Activation des cycloalcénones par Liu

b) Synthèse de l'énone 61

Paquette²⁰⁵ et Zwanenburg²⁰⁶ ont montré qu'une séquence de bromation-élimination, analogue à celle déjà décrite pour la préparation du diène modèle 51, permet de bromer sélectivement l'énone tricyclique 61 sans affecter la double liaison isolée²⁰⁷ (Schéma 117).

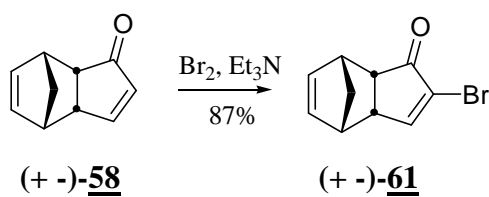


Schéma 117 : Synthèse de l'énone 61 par bromation-élimination

²⁰⁵ Paquette, L. A.; Ward, J. S. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3569-3569.

²⁰⁶ Dols, P. P.; Klunder, A. J.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1993**, 49, 11373-11382.

²⁰⁷ Contrairement à la bromation de la 4-hydroxycyclopenténone, il est nécessaire d'ajouter rapidement (quelques minutes après le dibrome) la base pour n'obtenir qu'un seul produit.

Ce résultat est surprenant car on s'attendrait à ce que la double liaison non conjuguée riche en électrons réagissent plus vite avec un électrophile comme Br₂. Zwanenburg suggère que ce sont des effets stériques et électroniques propres à ce type de système qui sont susceptibles d'expliquer la chimiosélectivité observée. Les résultats sont étroitement liés à la nature du substrat. En effet, lorsque la bromation des composés comportant un méthyle supplémentaire au niveau du système conjugué est réalisée, seul un mélange complexe de produits est obtenu. Un mécanisme a été proposé pour rendre compte de ces observations (Schéma 118).

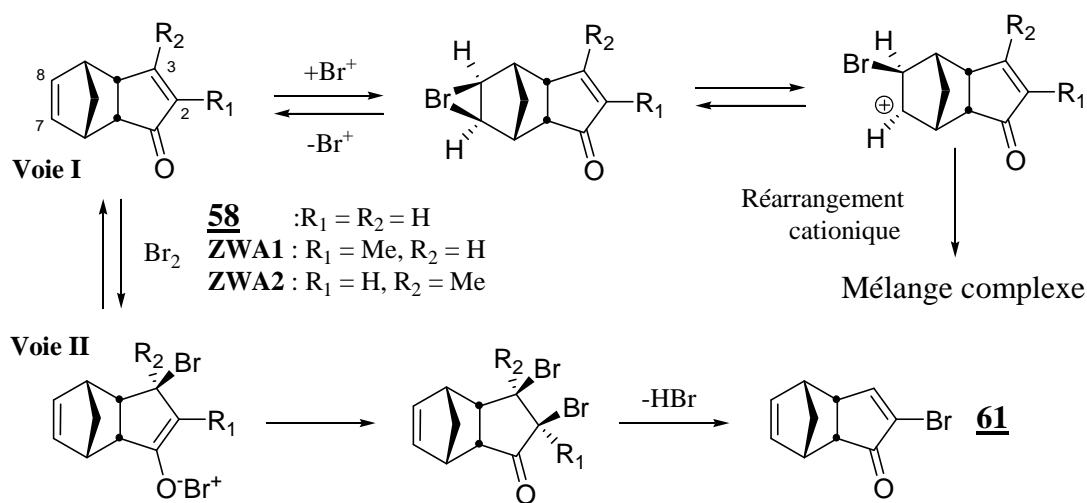


Schéma 118 : Bromation sélective de l'énone **58**

A première vue dans le cas général, la bromation s'effectue sur la double liaison non conjuguée selon la face convexe. La configuration *endo* du système tricyclique ponté empêche cependant l'attaque en *anti* de l'ion bromonium formé par un bromure. La réaction ne peut alors se poursuivre que par la formation d'une espèce cationique qui est susceptible d'induire des réarrangements du squelette carboné. C'est ce qui est observé avec les dérivés substitués par un méthyle en position 2 (**ZWA1**) et 3 (**ZWA2**). En revanche, sans substitution, un autre chemin réactionnel (**voie I**) peut être envisagé. L'addition-1,4 du brome sur l'énone **58** suivie d'une seconde addition conduit au composé dibromé. L'élimination rapide de HBr en présence de Et₃N donne ensuite le composé **61** attendu. Cette voie est difficilement envisageable pour les composés **ZWA1** et **ZWA2** substitués dans la mesure où la formation de l'intermédiaire énolique ou du produit dibromé suppose de forcer la présence des méthyles sur la face *endo* la plus encombrée. Du fait de ces contraintes stériques, la **voie II** devient énergétiquement favorable pour **58** face à la bromation de la double liaison non conjuguée C-7-C-8.

D'un point de vue électronique, les deux systèmes π interagissent du fait de leur proximité spatiale.²⁰⁸ On peut alors supposer un transfert de densité électronique de C-7-C-8 vers C-2-C-3 qui faciliterait également la bromation électrophile.

Dans le cas des analogues *exo*, une telle interaction des systèmes π n'est pas possible ce qui explique que la double liaison C-2-C-3 est moins réactive, d'où l'observation d'un mélange complexe de produits (Schéma 118).

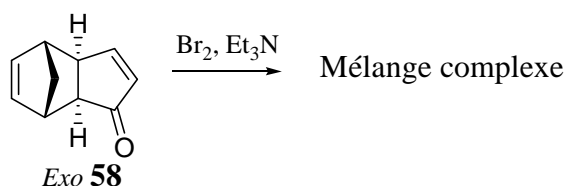


Schéma 119 : Bromation de l'énone *exo* **58**

c) Un résultant encourageant

Tirant partie de cette réaction de bromation totalement chimiosélective, le diénophile ainsi obtenu a été ensuite mis en présence du diène **56**. Deux cycloadduits régioisomères majoritaires (**62**, **62bis**), de configuration *endo*, sont obtenus (ratio du mélange non déterminé) avec un rendement encourageant de 16% (Schéma 120). C'est la première fois qu'une cycloaddition est observée entre **56** et un diénophile **61** dont la structure est proche de celle initialement envisagée. Les rendements restent encore faibles cependant ; la configuration relative des OTBS n'a pas été déterminée.

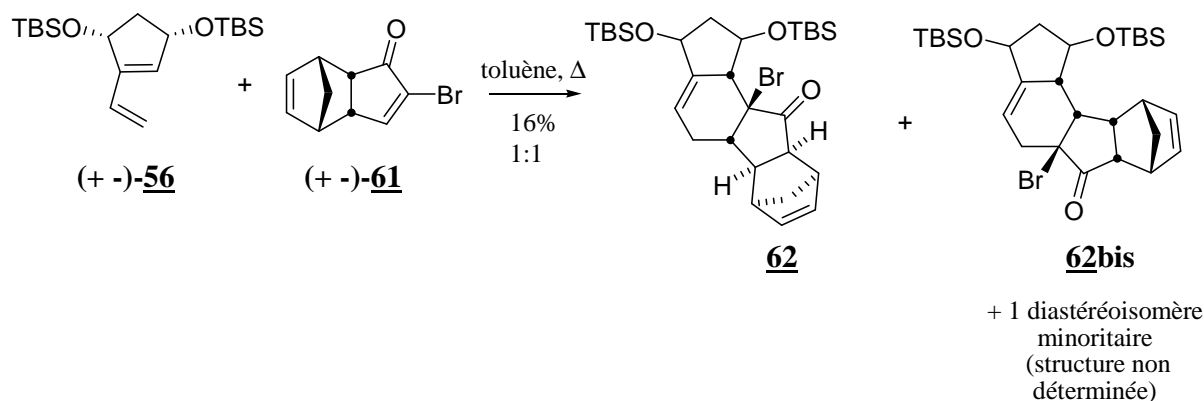


Schéma 120 : Réaction de **56** avec un diénophile activé **61**

²⁰⁸ Il est d'ailleurs connu que ces composés subissent un réarrangement de Cope à haute température.

D'après ces résultats, il semblait nécessaire d'activer également le diène afin d'améliorer de manière significative les rendements de cette réaction intermoléculaire.

2. Activation du diène

a) Synthèse d'un diène enrichi en position 3 et 4

Compte tenu de la structure du diène **56** de type vinyl-cyclopentène-1,3 diol, l'activation a été envisagée en position 3 et 4. Afin d'étudier simultanément l'effet de l'introduction de groupements donneurs au niveau de ces deux positions, une stratégie de fonctionnalisation divergente a été envisagée à partir du composé bromé **63** (Schéma 121).

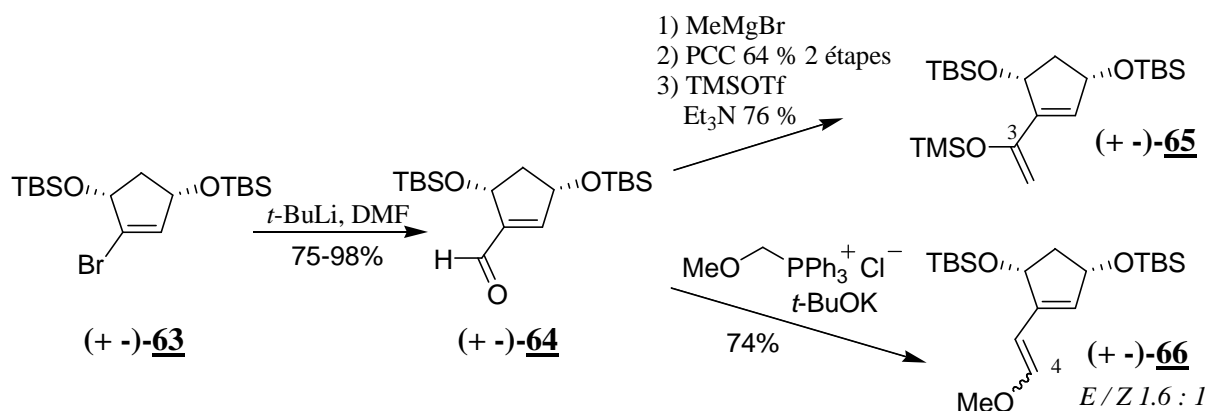


Schéma 121 : Activation du diène **56** selon un schéma divergent

(+)-**63** est ainsi converti en l'aldéhyde conjugué (**64**) après transméallation au $t\text{-BuLi}$ ²⁰⁹ et piégeage par le DMF (75-98%). Celui-ci est ensuite activé en position 3²¹⁰ par action du bromure de méthylmagnésium, oxydation²¹¹ et formation de l'éther d'énol silylé par action du TMSOTf (**65**). Le diène activé en position 4²¹² par un groupement méthoxy est obtenu après une réaction de Wittig (74%, **66**).

²⁰⁹ Le $n\text{-BuLi}$ convient également ici. La transméallation s'effectue simplement en près d'une heure à -78°C contre quelques minutes avec le $t\text{-BuLi}$.

²¹⁰ Pour une activation semblable de vinylcyclopentène : Köhler, B.; Su, T. L.; Chou, T. C.; Jiang, X. J.; Watanabe, K. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1680-1686.

²¹¹ L'hydratation de la triple liaison en présence de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ pour accéder à la méthyl cétone correspondante n'a pas été testée. Pour un exemple : Jung, M. E.; Nishimura, N. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2113-2115.

²¹² Pour l'utilisation du 1-MeO-butadiène en présence d'une cyclohexénone :

Fringuelli, F.; Minuti, L.; Radics, L.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4607-4610.

Pour la préparation et l'utilisation du 4-méthoxyvinylcyclohexène :

Larsen, D. S.; O'Shea, M. D.; Brooker, S. *Chem. Commun.* **1996**, 203-204.

A l'issue de cette réaction, le diène (+ -)-**66** est obtenu sous la forme d'un mélange séparable (*E* : *Z*) de 1.6 : 1. La difficulté de cette réaction réside tout d'abord dans le fait que l'ylure formé est relativement instable, ce qui nécessite l'emploi d'un excès du sel de phosphonium. La faible polarité des produits ainsi que leur instabilité sur gel de silice²¹³ associés à la présence d'oxyde de triphénylphosphine viennent ensuite compliquer l'étape de purification.

b) Réactivité des diènes enrichis

Mis en présence de l'énone **61** bromée en α , le diène activé en position 3 (**65**) ne réagit pas en condition thermique. Seule l'hydrolyse de l'éther d'énol est constatée. Il en est de même pour le diène **66** (Schéma 122).

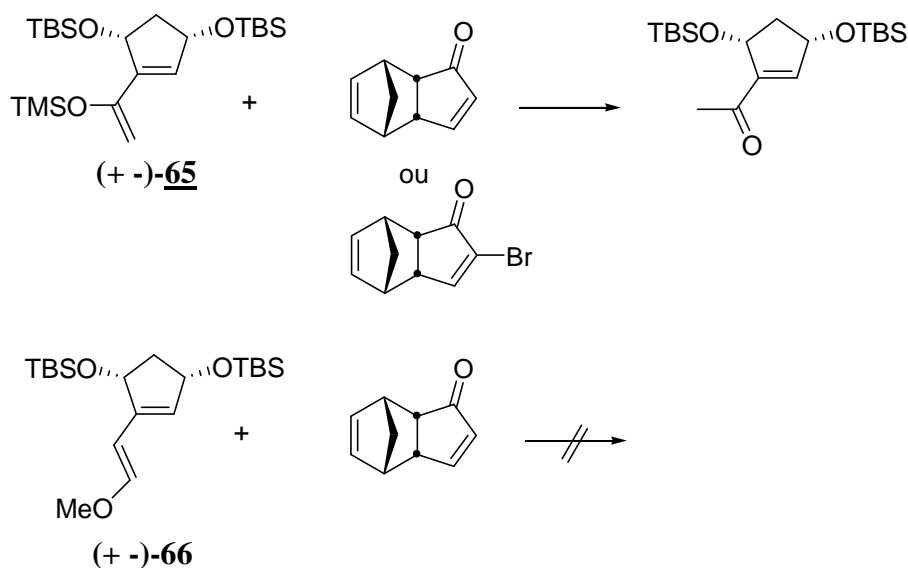
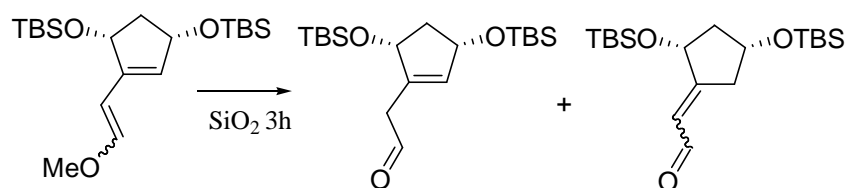


Schéma 122 : Faible réactivité des diènes enrichis

Larsen, D. S.; O'Shea, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3769-3772.

Krohn, K.; Micheel, J.; Zukowski, M. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4753-4758.

²¹³ Quelle déception de ne récupérer que le produit hydrolysé et isomérisé après une trop longue purification sur silice, rendue pourtant nécessaire par la proximité des deux produits et de l'oxyde de triphénylphosphine ! La chimie de synthèse est parfois cruelle et ingrate !



II. Etude méthodologique

A. Un résultat inattendu

1. Activation concomitante des deux partenaires de cycloaddition

En revanche, lorsque les deux partenaires de la cycloaddition sont activés, en position 4 par un groupement OMe pour le diène et en position 2 par un atome de Br pour le diénophile, l'adduit correspondant **67** (à partir du diène *E* pur) a pu être obtenu à notre grande satisfaction (au reflux du toluène pendant 40 h en présence de 1 équivalent de **61**) avec un très bon rendement atteignant 72% sur une échelle de 630 mg (Schéma 123, configuration relative des OTBS non déterminée à ce stade).

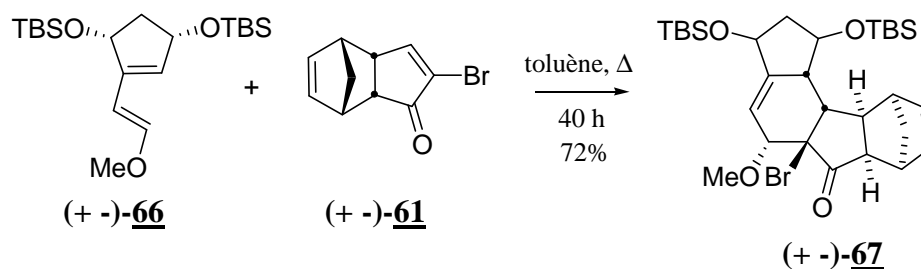


Schéma 123 : Réaction entre diène et diénophile simultanément activés

Lorsque c'est sous la forme d'un mélange d'isomères (*E*, *Z*) ou seulement *Z* que le diène est engagé, un seul et unique produit, identique au précédent, est obtenu. La conversion de l'isomère *Z* est plus lente, du fait de l'isomérisation *in situ* préalable du diène *Z* en diène *E* plus réactif avant la cycloaddition.²¹⁴ Lorsqu'un mélange est utilisé, les temps de chauffage nécessaires sont plus importants, ce qui conduit à une dégradation partielle du diène et à une chute des rendements.

En condition acide de Lewis (Et₂AlCl, -78°C), le même produit est à nouveau obtenu avec un rendement plus modeste toutefois de 27% (52% corrigé si l'on tient compte de la quantité d'énone **61** récupérée).

²¹⁴ On pourra consulter : Dineen, T. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4725-4728.

2. Présence d'un produit d'aromatisation

Cette réaction s'accompagne également de la formation d'un produit d'élimination (**68**) ou d'aromatisation (**69**) dont la structure n'a pu être complètement déterminée.

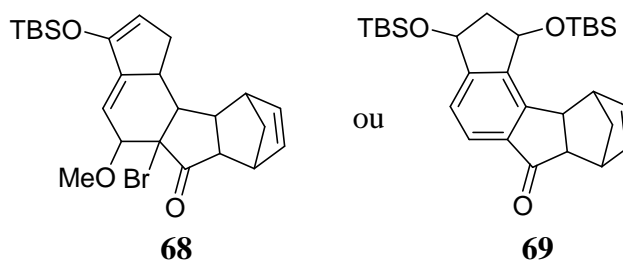


Schéma 124 : Proposition de structures des produits d'élimination-aromatisation

Il n'a pas été possible de maîtriser cette réaction parasite observée seulement lors de certains essais. A deux reprises, le produit attendu, isolé après chromatographie sur silice, s'est dégradé le temps d'une expérience RMN nocturne dans le CDCl_3 . Lors d'un autre essai, c'est au cours de la réaction que le produit d'aromatisation **69** a été détecté. Sur grande échelle en revanche (~500 mg), aucune dégradation n'a été observée dans le brut ni même après purification comme après deux ans de stockage –sans solvant sous la forme d'un solide amorphe- au congélateur. Un dégazage préalable de la solution ensuite placée sous argon, comme l'ajout de BHT ou d'hydroquinone n'a pas conduit à une amélioration significative ; la réaction réservant toujours quelque surprise. L'hypothèse la plus probable que l'on peut avancer pour expliquer cette réaction parasite est la présence d'une impureté soit dans les substrats de départ (oxyde de triphénylphosphine résiduel dans le diène et / ou d'une autre impureté dans le diénophile) ou bien d'un sous-produit de la réaction non séparé après purification qui serait susceptible de catalyser cette réaction secondaire. Une autre hypothèse pourrait être celle d'une dégradation partielle du diène suite au chauffage dans un solvant non parfaitement séché. L'origine de cette décomposition thermique (chauffage au reflux du toluène), acide (lors de la purification sur gel de silice) ou en présence d'oxygène est encore inconnue. Après de nombreux essais et afin d'obtenir un résultat reproductible sans mauvaise surprise, il est donc important :

- de purifier avec attention diène et diénophile en évitant une purification trop longue pour le diène. Deux voire trois chromatographies (pour éliminer $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$, séparer le diène *Z* et purifier à nouveau le diène obtenu) valent mieux qu'une
- de distiller le solvant de réaction (toluène)
- de dégazer la solution avant chauffage
- de réaliser la réaction sous argon
- de stocker l'adduit purifié sans solvant au congélateur sous argon.

La présence du OMe et du Br permet de contrôler totalement, suite à une modification des coefficients orbitaux, la régiosélectivité de la réaction en faveur du produit *ortho* conformément à la règle *ortho* / *para* couramment observée.²¹⁵

3. Détermination partielle de la structure de **67**

La configuration *endo* du produit **67** ainsi que la position du système ponté par rapport au reste du cycle ont été déterminées par ailleurs par des études RMN en deux dimensions (COSY, HSQC, NOE). Contrairement à ce que Takano avait observé, l'utilisation d'un acide de Lewis n'a donc pas permis dans notre cas de favoriser la formation du produit *exo*. L'obtention exclusive d'un produit *endo* est plutôt en accord avec ce qui est généralement observé avec ce type de diénophile α,β -insaturés.²¹⁶

Ce résultat n'était pas immédiat *a priori* compte tenu de la structure semi-cyclique du diène activé et des précédents dans la littérature selon lesquels la sélectivité *endo* / *exo* observée est étroitement liée aux substrats et à la présence ou non d'acide de Lewis.

²¹⁵ Charles Angell, E.; Fringuelli, F.; Minuti, L.; Pizzo, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5177-5182 et références citées.

²¹⁶ Pizzo, F.; Porter, A.; Tourris, A. P.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4691-4696.
Fringuelli, F.; Guo, M.; Minuti, L. ; Pizzo, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 710 et références citées

Ireland²¹⁷ a ainsi montré que la cycloaddition d'un vinylcyclohexène (**KR1**) non activé et de la 2-méthyl-cyclopenténone conduit exclusivement à l'adduit *endo* tandis qu'en présence d'un diène homologué enrichi en position 3 (**KR2**) d'après Kraus²¹⁸ (acide de Lewis) et Ireland (en thermique) seul le produit *exo* est obtenu (Schéma 125).

Plus récemment, Corey²¹⁹ a reconsidéré ces résultats pour étudier les facteurs stériques et électroniques déterminant la sélectivité *endo* / *exo* de cette réaction qui dépend de la nature de l'acide de Lewis utilisé²²⁰ (Schéma 125).

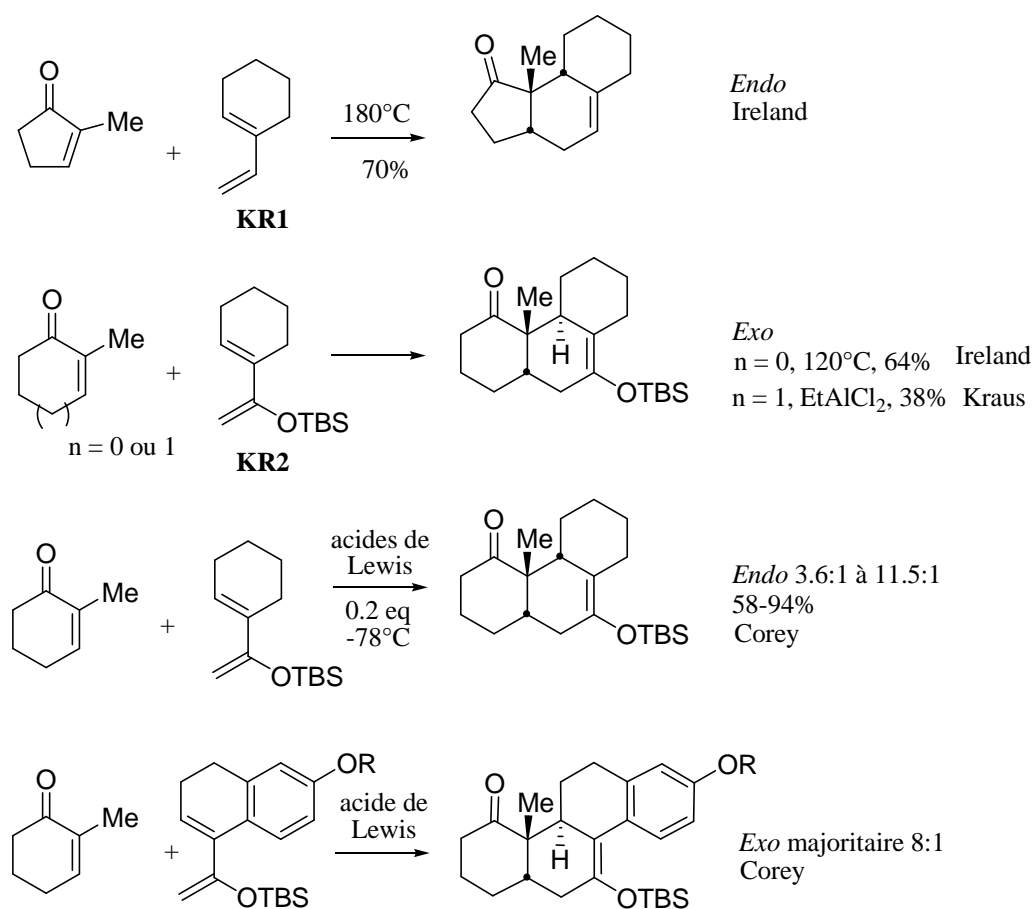


Schéma 125 : Exemples d'une sélectivité *endo* / *exo* variable

Dans le cadre d'un projet de synthèse de l'Ouabaine, Jung²²¹ parvient à privilégier la formation du composé *exo* en utilisant un système composite AlBr₃-AlMe₃ (Schéma 126).

²¹⁷ Ireland, R. E.; Thompson, J.; Mandel, N. S.; Mandel, G. S. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3583-3585.

²¹⁸ Kraus, G. A.; Gottschalk, P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1153-1154.

²¹⁹ Ge, M.; Stoltz, B. M.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1927-1929.

²²⁰ Les acides de Lewis utilisés sont entre autres : SnBr₄, SnCl₄, Bu₃SnOTf, Bu₂Sn(OTf)₂, MeAlCl₂, SbCl₅, In(OTf)₃.

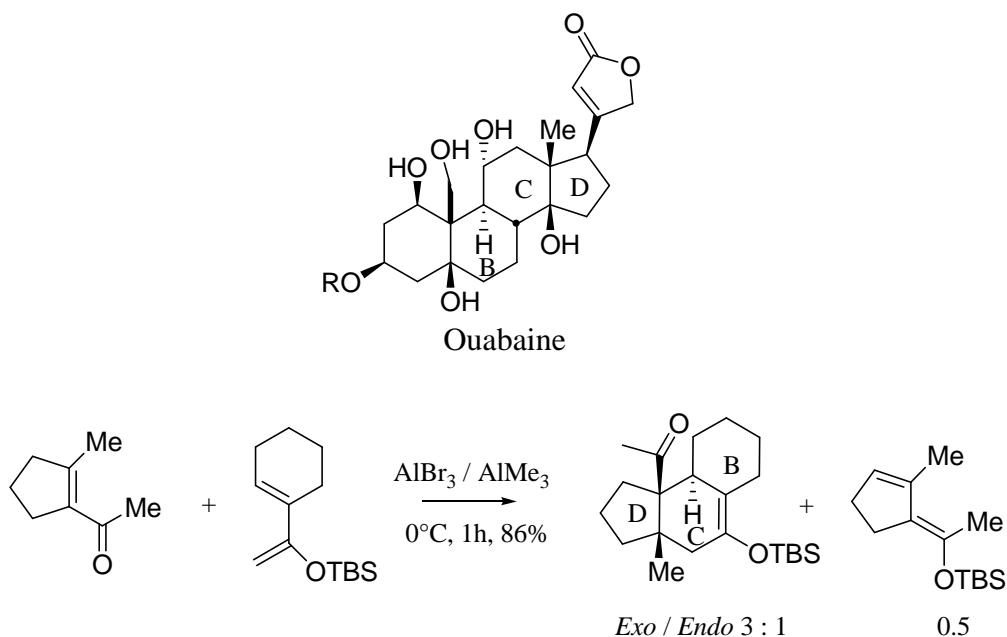


Schéma 126 : Sélectivité *Exo* par Jung

Dans le cas du système **67** étudié, il reste une incertitude quant à la position des deux OTBS qui n'a pu être levée par les études nOe, car les deux protons au pied des deux groupements OTBS présentent le même déplacement chimique.²²²

²²¹ Jung, M. E.; Davidov, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4125-4128.

²²² Un spectre proton réalisé dans le benzène deutérié n'a pas permis non plus de résoudre ce massif.

B. Etude bibliographique : diènes semi-cycliques et sélectivité faciale dans les réactions de Diels-Alder

Plusieurs travaux rapportés dans la littérature ont été menés pour étudier la sélectivité faciale de la réaction de Diels-Alder impliquant un diène semi-cyclique²²³ portant un substituant allylique chiral parmi lesquels on distingue les dérivés carbonés, des analogues dérivés de sucres comportant un hétéroatome.²²⁴ Ces travaux seront brièvement présentés. L'influence d'une substitution semblable par des groupes allyliques au niveau des diénophiles²²⁵ ne sera pas évoquée.

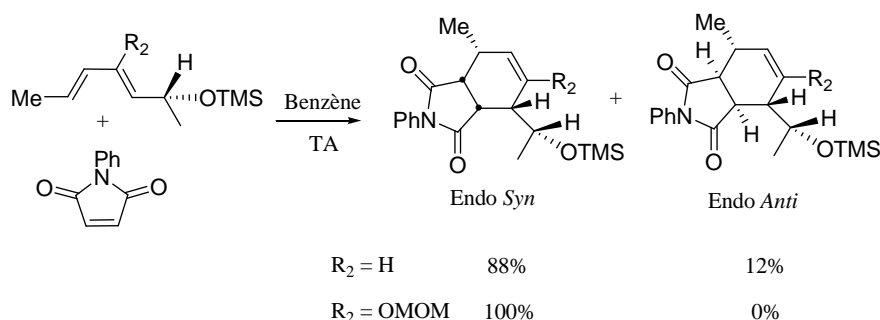
²²³ Dans le cas des diènes 1,3 acycliques, on observe une sélectivité en faveur des adduits résultant d'une attaque du côté des substituants allyliques (adduits *syn*) :

Franck, R. W.; Argade, S.; Subramaniam, S.; Frechet, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3187-3190.

Tripathy, R.; Franck, R. W.; Onan, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7630-7640.

Hatakeyama, S.; Sugawara, K.; Takano, S. *Chem. Commun.* **1992**, 953-955 et références citées.

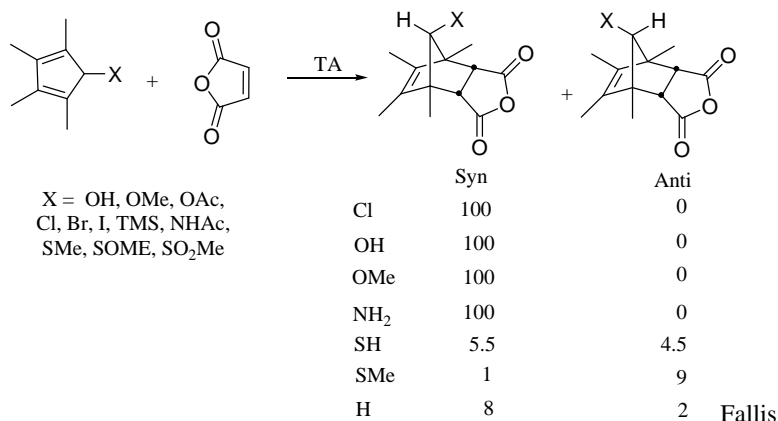
Franck



C'est ici l'absence d'interaction déstabilisante de type stérique ou électronique dans l'état de transition conduisant au produit *syn* qui est invoquée pour expliquer la sélectivité observée.

²²⁴ La réactivité des cyclopentadiènes substitués en position 5 a également été étudiée. Les auteurs notent que la cycloaddition s'effectue préférentiellement en *syn* du substituant allylique portant un atome électronégatif : Chung, W. S.; Turro, N.; Srivastava, S.; Li, H.; le Noble, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7882-7883.

Macaulay, J. B.; Fallis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1136-1144 et références citées.



²²⁵ On pourra se reporter aux travaux suivants :

Paquette, L. A.; Lin, H. S.; Gunn, B. P.; Coghlan, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5818-5826.

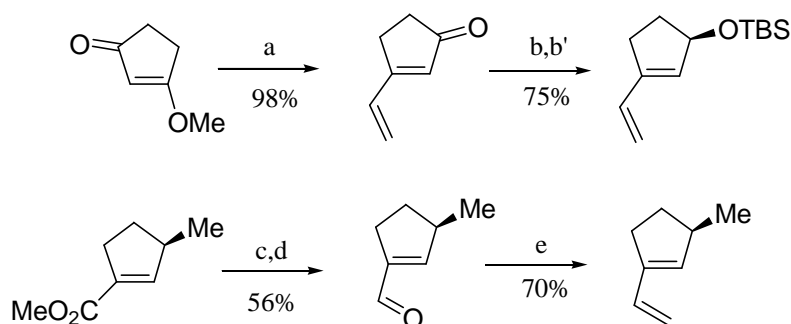
Haller, J.; Niwayama, S.; Duh, H. Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5728-5731 et références citées.

1. Diènes semi-cycliques carbonés

Contrairement aux diènes acycliques pour lesquels une libre rotation du substituant allylique est possible, les diènes semi-cycliques présentent une conformation rigidifiée. Ils constituent ainsi un modèle de diène *E* substitué pour l'étude de la sélectivité faciale des réactions de cycloadditions.

a) Travaux d'Overman

Overman²²⁶ a mené une telle étude en faisant appel à une série de diènes semi-cycliques (présentant un seul substituant allylique) à cinq chaînons semblables à notre système. En l'absence d'un second substituant en *syn* comme dans notre cas, la synthèse des précurseurs est réalisée rapidement à partir de réactifs commerciaux (Schéma 127).



Conditions et réactifs : (a) Bromure de vinylmagnésium -78°C puis H^{+} , 98%; (b) Dibal-H, 84%; (b') TBSCl, Imid., DMF, 89%; (c) Dibal-H, 78%; (d) Swern, 72%; (e) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, 70%.

Schéma 127 : Synthèse de vinylcyclopentènes substitués par Overman

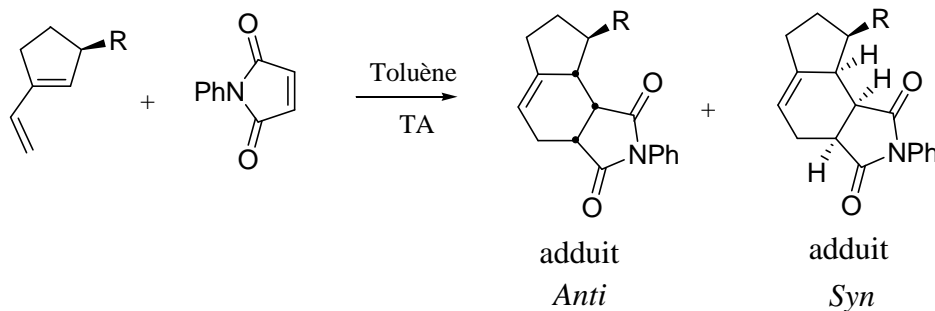
Les cyclisations réalisées à température ambiante en présence de *N*-phénylmaléimide conduisent majoritairement aux adduits *endo*.

²²⁶ *Face Selectivity in Diels-Alder Reaction of Chiral Dienes Containing Allylic Substituents* : Fisher, M. J.; Hehre, W. J.; Kahn, S. D.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4625-4633.

Une forte préférence pour les adduits résultant d'une attaque du *N*-phénylmaléimide du côté opposé aux substituants allyliques est observée et ce indépendamment du solvant de la réaction (toluène, THF, MeOH) -sauf dans le cas particulier de l'alcool libre-.

L'adduit est dit *anti* lorsqu'il résulte d'une attaque du diénophile du côté opposé aux groupements allyliques.

Dans l'exemple du OTBS, la sélectivité en faveur de l'adduit *anti* est même totale (Schéma 128).



R = OH			
	Toluène	36%	64%
	THF	64%	36%
	MeOH	80%	20%
R = Me			
	Toluène	83%	17%
	THF	82%	18%
	MeOH	84%	16%
R = OMe			
	Toluène	100%	0%
	THF	100%	0%
	MeOH	100%	0%
R = OTBS			
	Toluène	100%	0%

Schéma 128 : Sélectivités faciales observées par Overman

Pour le diène portant un méthyle comme substituant allylique, Overman explique la sélectivité observée par l'existence d'interactions défavorables d'origine stérique au niveau de l'état de transition conduisant à l'adduit *syn*. Aux effets stériques viendrait s'ajouter un élément d'origine électronique lié à l'existence d'interactions allyliques secondaires déstabilisantes entre l'hétéroatome allylique et le diénophile dans l'état de transition *syn* (Schéma 129).

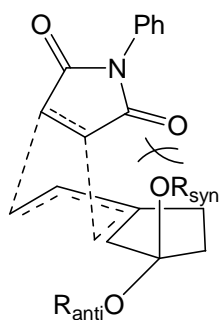


Schéma 129 : Interactions défavorables pour une attaque en *syn*²²⁷

Dans le cas de l'alcool libre, Overman propose que c'est la formation favorable de liaisons H intermoléculaires au niveau de l'état de transition *syn* entre les fonctions OH du diène et l'oxygène du groupe carbonyle du diénophile qui serait susceptible de rendre compte de l'inversion de sélectivité observée (Schéma 130).

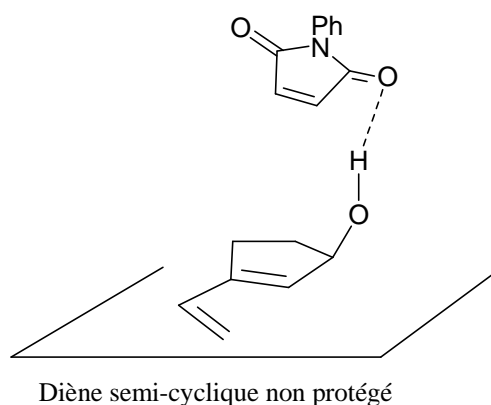


Schéma 130 : Liaisons H favorables lors d'une approche *syn* (alcool libre)

²²⁷ Le schéma proposé ici n'est pas un état de transition. Il résume seulement la gêne, stérique et électronique, lors d'une attaque en *syn*.

b) Travaux de Franck

Franck²²⁸ a conduit une série d'expériences similaires sur des diènes semi-cycliques à six chaînons diversement protégés pour obtenir le même type de résultats qu'Overman.

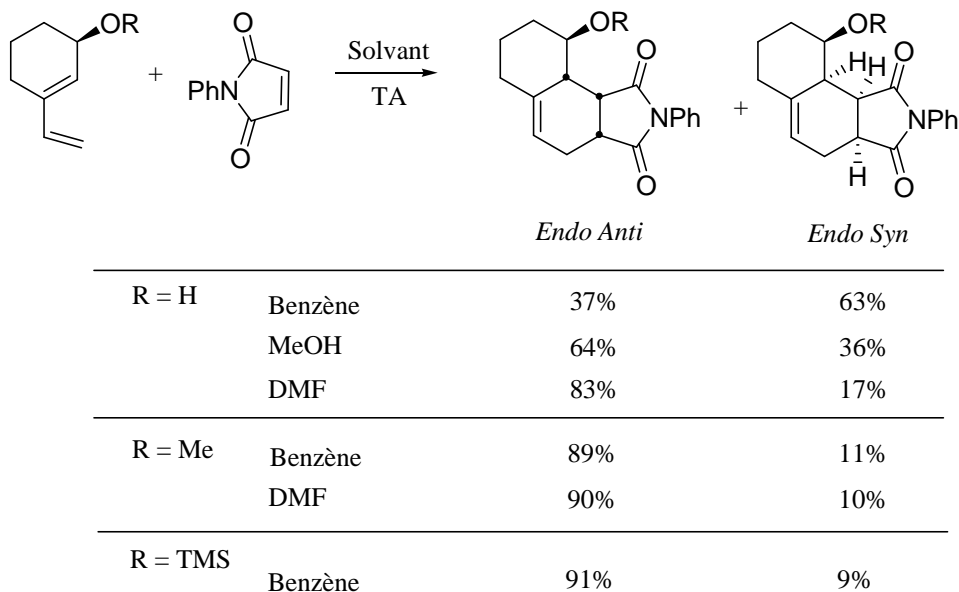


Schéma 131 : Travaux de Franck sur les vinyl-cyclohexènes

Il propose d'introduire un encombrement supplémentaire au pied de la fonction éther allylique par l'intermédiaire d'un méthyle afin d'expliquer la sélectivité observée (Schéma 132).

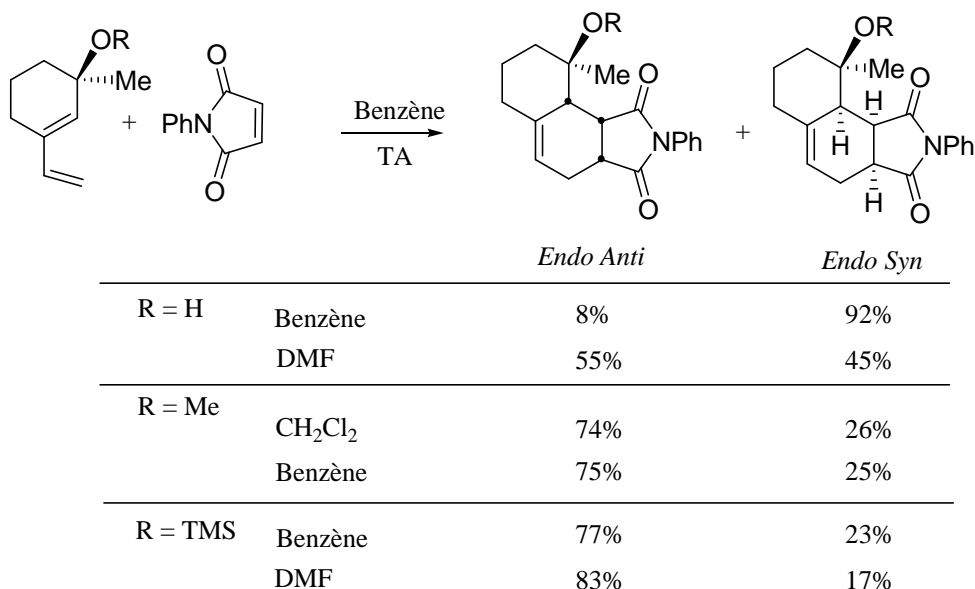


Schéma 132 : Sélectivité en présence d'un second substituant allylique

²²⁸ Effect of Allylic Substituents on the Face Selectivity of Diels-Alder Reactions of Semicyclic Dienes : Datta, S. C.; Franck, R. W.; Tripathy, R.; Quigley, G. J.; Huang, L.; Chen, S.; Sihaed, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8472-8478.

En ajoutant un second substituant allylique géminé, Franck compare l'encombrement relatif des groupes H et OH (Schéma 131, Schéma 132). Dans un solvant donneur, il postule que l'encombrement du groupe OH devient plus important, ce qui expliquerait, en présence d'un seul substituant allylique (Schéma 131), l'augmentation de la sélectivité *anti* (le rapport *anti* / *syn* passant de 37/63 dans le benzène à 83/17 dans le DMF). Cependant, si les répulsions électrostatiques²²⁹ favoriseraient effectivement la sélectivité *anti* comme le propose Overman, l'usage de solvants polaires devrait diminuer la proportion de produit *anti*, or c'est le contraire qui est justement observé.

Dans le cas où le diène porte deux substituants allyliques (OH et Me), la sélectivité observée dans le DMF (*anti/syn* 55/45) n'est que modérée. L'auteur attribue cette observation au fait que dans un solvant donneur, l'encombrement des groupes Me et OH solvaté est comparable d'où une chute de la discrimination faciale.

A la lumière de ces observations expérimentales, quatre états de transition sont alors avancés dans le cas d'un diène portant 2 substituants méthoxy et méthyle (Schéma 133).

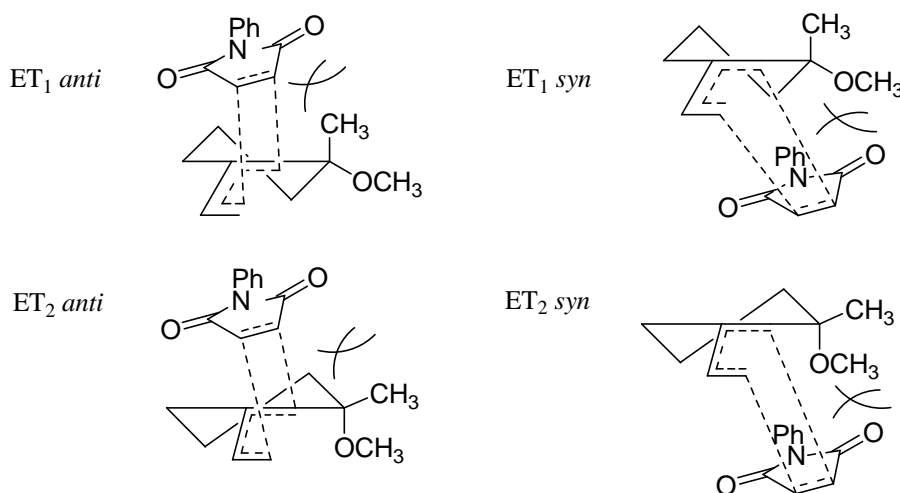


Schéma 133 : Etats de transition proposés par Franck

Les états de transition de type ET₂ sont écartés d'après les modèles de diènes acycliques²³⁰ en évoquant une interaction défavorable entre la σ^* de la liaison en formation et la liaison C-O parallèle. En écartant donc l'argument électrostatique, Franck ne retient que des éléments d'origine stérique en faveur de ET₁ *anti* en supposant que c'est le OMe plus encombrant que le Me qui oriente la réaction.

²²⁹ Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 663-666.

²³⁰ Kaila, N.; Franck, R. W.; Dannenberg, J. J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4206-4212.

Au terme de ces deux études, il apparaît que l'explication de la sélectivité faciale observée par Overman et Franck avec ce type de systèmes est encore controversée. Il est vraisemblable que ces deux types d'interactions soient à prendre en compte pour rendre compte de l'ensemble des résultats obtenus. Plusieurs modèles²³¹ se fondant sur de simples effets stériques, des interactions de type Van der Waals, des interactions orbitales, des effets de torsion ou bien des interactions électrostatiques ont été proposés par la suite sans toutefois pouvoir apporter de réponse définitive.

c) Applications en synthèse

Les résultats de ces réactions de Diels-Alder diastéréosélectives ont ensuite été appliqués en synthèse,^{232,233,234,235,236} la sélectivité en faveur de l'adduit *anti* n'ayant pas été démentie à cette occasion (Schéma 134, page suivante).

²³¹ On pourra consulter les références : Franck, R. W.; Tripathy, R.; Quigley, G. J.; Huang, L.; Chen, S.; Sihaed, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8472-8478.

Fisher, M. J.; Hehre, W. J.; Kahn, S. D.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4625-4633.

Carmen Carreño, M.; Urbano, A.; Di Vitta, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8320-8330.

²³² Kim, K.; Guo, Y.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6866-6871.

²³³ Levin, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3079-3082.

²³⁴ Larsen, D. S.; O'Shea, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1019-1029.

Krohn, K.; Micheel, J.; Zukowski, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4753-4758.

²³⁵ Carmen Carreño, M.; Urbano, A.; Di Vitta, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8320-8330.

²³⁶ Moses, J. E.; Commeiras, L.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2987-2988.

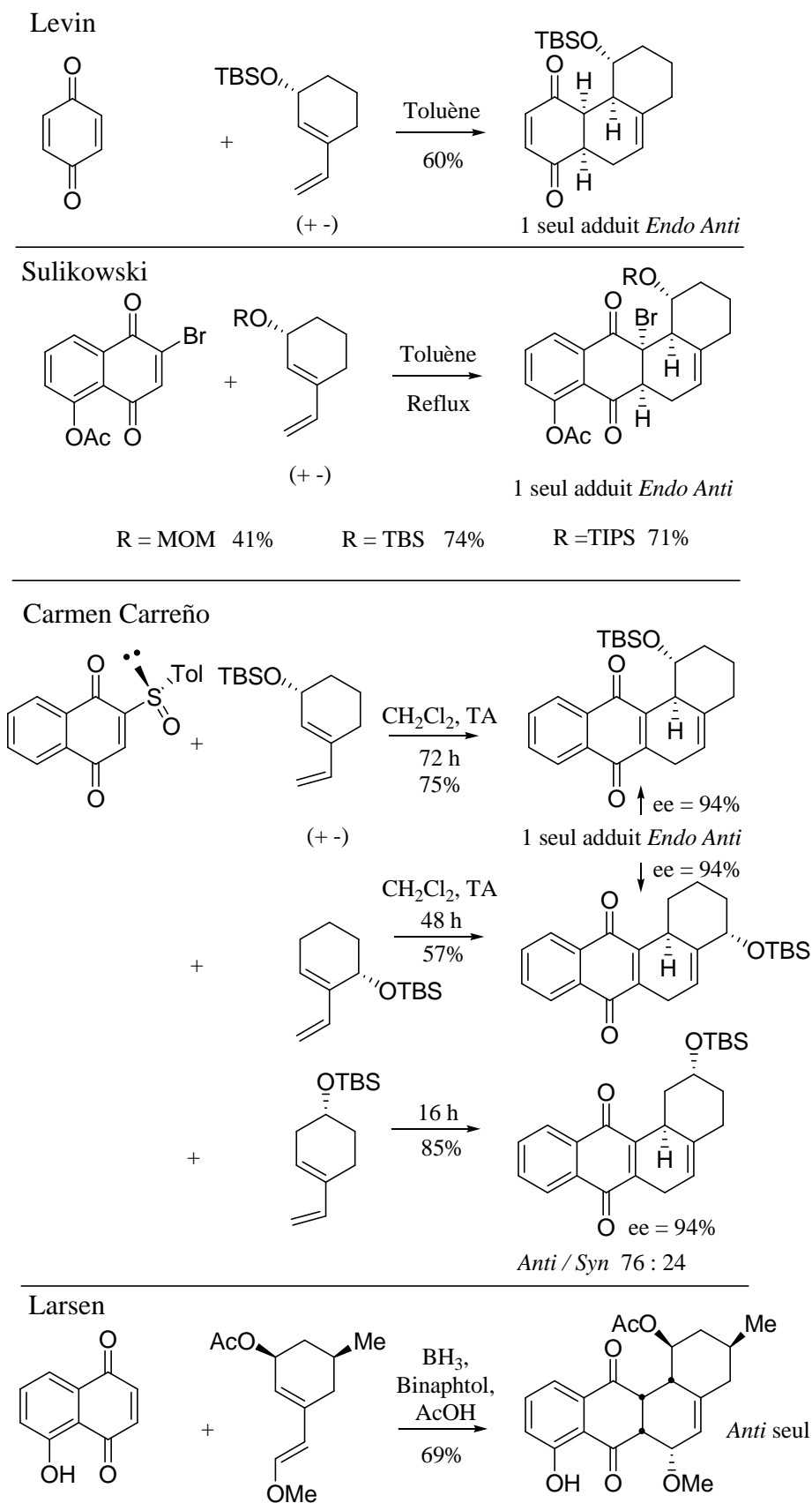


Schéma 134 : Exemples de cycloadduits *anti*

2. Diènes semi-cycliques portant un hétéroatome

Outre ces diènes semi-cycliques carbonés, l'étude de la réactivité de diènes présentant un hétéroatome dans le système cyclique a été envisagée.^{237,238,239} La tendance observée concernant la sélectivité faciale est comparable. Cependant, la présence d'un hétéroatome supplémentaire et la nécessaire prise en compte d'un effet anomère viennent compliquer l'interprétation et la rationalisation des résultats obtenus.

²³⁷ Pour des dérivés de sucres :

Lipschutz, B. H.; Nguyen, S. L.; Elworthy, T. R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3355-3364.

Giuliano, R. M.; Jordan, A. D.; Diane Gauthier, A.; Hoogsteen, K. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4979-4988.

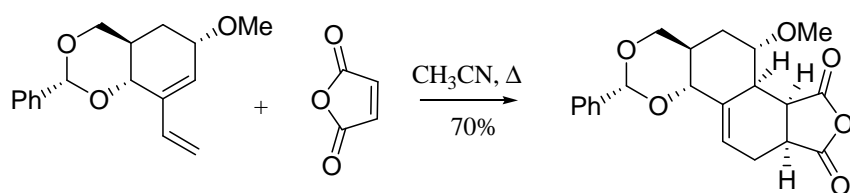
Sun, K. M.; Giuliano, R. M.; Fraser-Reid, B. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4774-4780.

²³⁸ On pourra consulter également : Hayashi, M.; Tsukada, K.; Kawabata, H.; Lamberth, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12287-12294 et références citées.

²³⁹ Avec un boronate : Schreiber, S. L.; Micalizio, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 152-154.

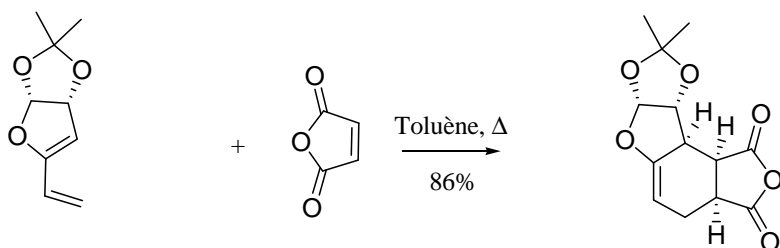
En série azotée : Boren, B.; Hirsch, J. S.; Reibenspies, J. H.; Singleton, D. A.; Sulikowski, G. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 8991-8985.

Lipschutz

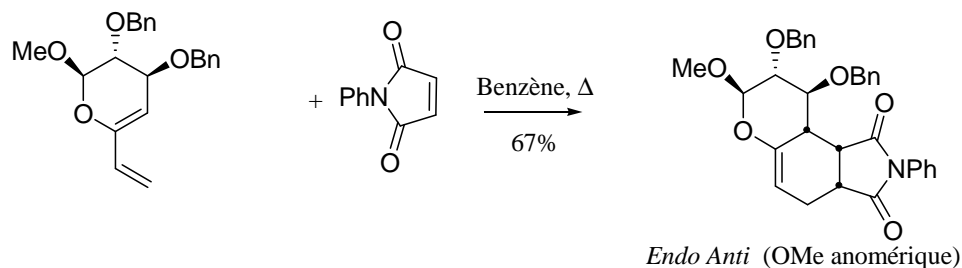


1 seul adduit *Endo Anti*

Giuliano



1 seul adduit *Endo Anti*



Endo Anti (OMe anomérique)

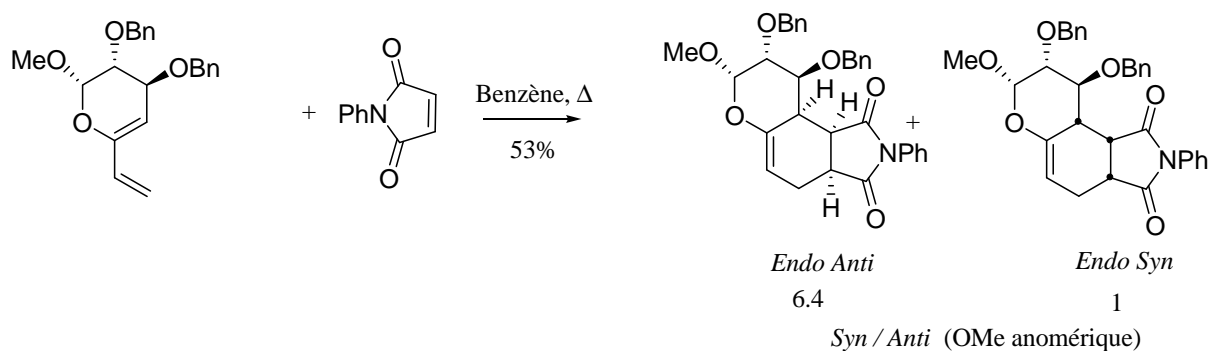


Schéma 135 : Cycloadditions de vinyl-pyranosides par Lipschutz et Giuliano

L'ensemble de ces résultats suggère une nette préférence en faveur de l'adduit *anti* lorsque des diènes semi-cycliques présentant ou non un hétéroatome sont utilisés. La seule exception notable est la présence d'un substituant OH en position allylique qui favorise l'adduit *syn* dans les solvants non polaires.

C. Retour au cas étudié

1. Détermination structurale complète

Dans ce contexte, compte tenu du caractère semblable des deux systèmes, il apparaît raisonnable de conclure à une attaque de l'énone tricyclique encombrée du côté opposé aux groupes OTBS. En extrapolant ces observations, effectuées dans le cas d'un diénophile cyclique activé, au diénophile **61**, on peut supposer que les effets déstabilisants décrits par Overman s'expriment doublement dans notre cas du fait de la présence d'un second hétéroatome allylique. Cependant, cette hypothèse n'a pu être confirmée comme on l'a vu par RMN. Après un bon nombre de tentatives,²⁴⁰ il n'a pas été possible d'obtenir des cristaux de bonne qualité de ce composé.

Dans le but de préparer un dérivé cristallin, l'adduit **67** a été déprotégé en utilisant 4 équivalents de TBAF. Interrompue de façon prématurée après disparition du produit de départ, cette réaction n'a permis d'isoler que le produit mono-désilylé **68** résultant de la déprotection de l'alcool (allylique) le moins encombré. Celui-ci est ensuite protégé à nouveau sous la forme d'un ester de *p*-nitrobenzoate pour conduire finalement à un composé cristallin **69** dont la qualité était compatible avec une analyse par diffraction des RX²⁴¹ (Schéma 136).

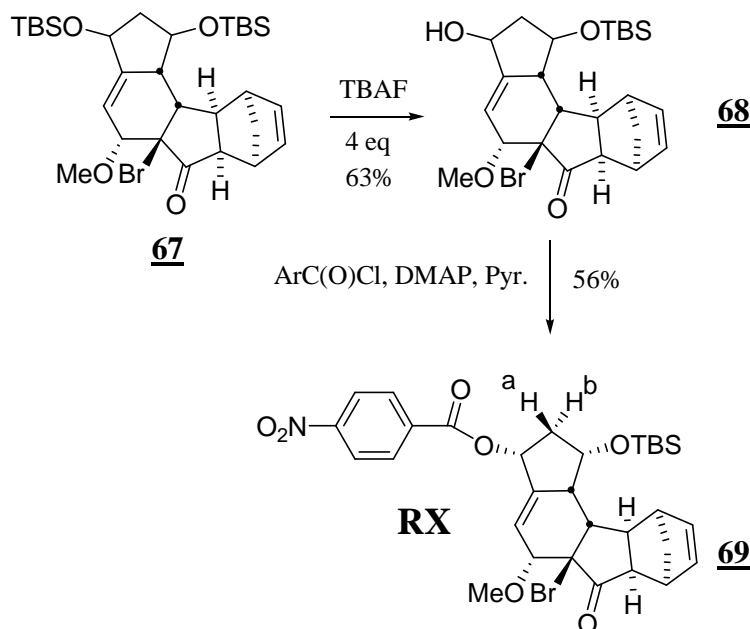


Schéma 136 : Obtention d'un dérivé cristallin de **67**

²⁴⁰ Ce produit, obtenu sous forme d'un solide amorphe après trituration dans l'éther, est très soluble aussi bien dans les solvants polaires qu'apolaires. L'utilisation de mélanges de solvant est restée sans succès.

²⁴¹ Ces analyses ont été effectuées par Louis Ricard au laboratoire DCPH à l'Ecole Polytechnique.

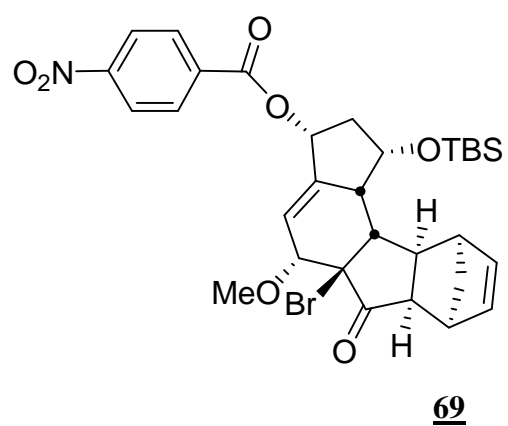
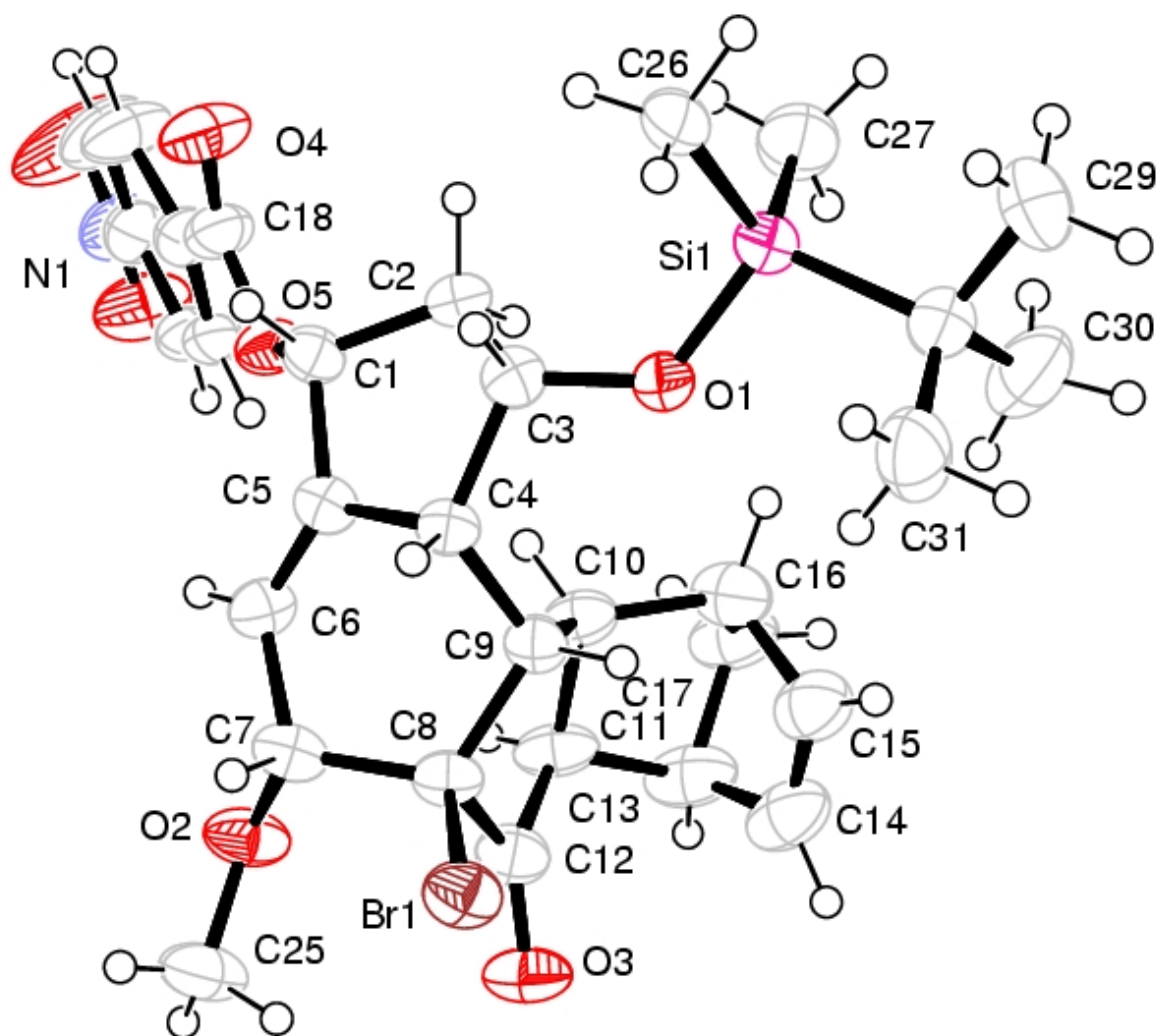


Schéma 137 : Structure RX du dérivé 69

La structure obtenue²⁴² a permis de déterminer la position des OTBS par rapport au reste de la molécule, ici du côté du pont. Dans le même temps, la stéréochimie *endo* ainsi que la configuration *cis* des deux OTBS ont pu être confirmées.

De manière surprenante et contrairement à ce qui était attendu à la lumière de l'étude bibliographique précédente, l'attaque du diénophile s'effectue, non pas du côté opposé aux groupements OTBS, mais du même côté selon la face la plus encombrée *a priori* du diène. A partir de deux partenaires de cycloaddition, tous deux racémiques, seul un diastéréoisomère parmi les quatre possibles est obtenu : celui résultant d'un état de transition *endo* et d'une attaque du côté le plus encombré.

Cette réaction, hautement diastéréosélective, est sans précédent²⁴³ dans la littérature.

Afin d'expliquer cette sélectivité faciale inédite, une étude plus systématique de cette réaction de cycloaddition a été entreprise.

2. Influence des groupes protecteurs

Dans le but d'étudier l'influence des groupements protecteurs silylés, le diène **70** protégé par des groupements TIPS plus encombrants a été préparé selon une séquence analogue (Schéma 138).²⁴⁴

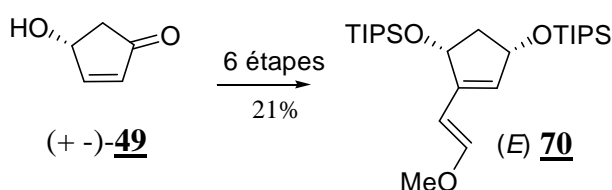


Schéma 138 : Synthèse du diène **70**

²⁴² Suite à un défaut de la maille cristalline, la résolution de la structure a dû être augmentée pour obtenir une valeur de R satisfaisante (5.6%). Cet élément ne remet toutefois pas en cause la configuration des centres stéréogéniques de la molécule.

²⁴³ Un seul exemple proche rapporté par Larsen évoque la formation d'un cycloadduit *syn* très minoritaire lors d'une réaction impliquant un diène activé par un groupement OMe : Gaygill, G. B.; Larsen, D. S.; Brooker, S. J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 7427-7431.

²⁴⁴ Se reporter à la partie expérimentale pour le détail de la synthèse du diène **70**.

De façon identique, un seul diastéréoisomère (**71**) a été obtenu. Le rendement de cette réaction est ici plus faible que dans le cas des OTBS. Un produit d'élimination-aromatisation, semblable à celui déjà observé, est également isolé en quantité variable.²⁴⁵ Le diol **72** obtenu après déprotection par HF/CH₃CN étant identique à celui obtenu après déprotection de l'adduit **67**, **71** résulte également de l'attaque du diénophile du côté le plus encombré du diène (Schéma 139).

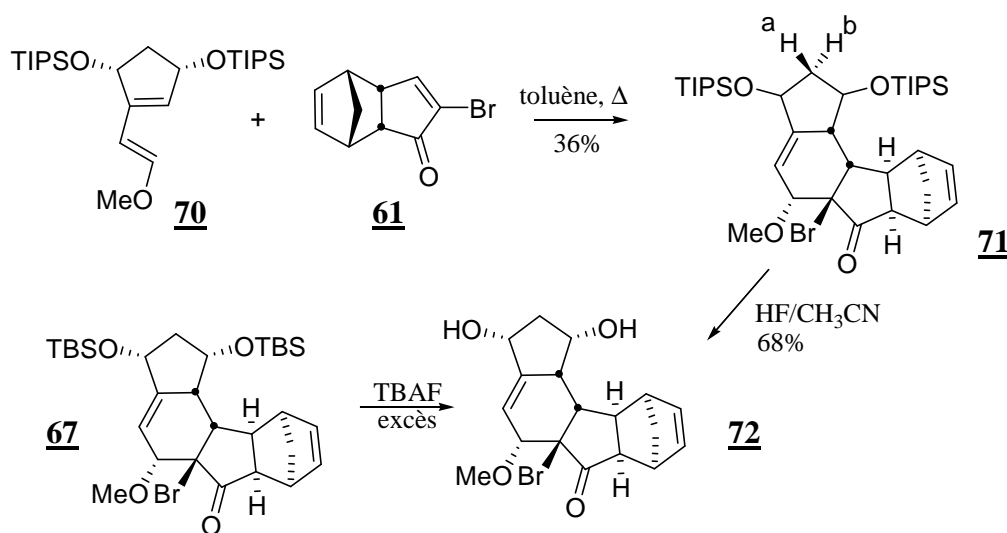


Schéma 139 : Influence des groupements protecteurs sur la cycloaddition

Contrairement à leur homologue OTBS, les protons au pied des fonctions hydroxyles de **71** et **72** sont ici distincts, ce qui a permis de confirmer directement la stéréochimie de ces composés grâce à des expériences NOE à une dimension. Sur ce type de cycle à cinq chaînons et contrairement au cycle à six du fait de leur relative flexibilité,²⁴⁶ l'étude des couplages entre protons vicinaux ne permet pas d'établir avec certitude leur configuration relative. Seuls les effets des substituants présents sur le cycle peuvent être pris en compte avec confiance. D'après la littérature^{247,248,249} en effet, sur des systèmes de type cycle à cinq chaînons substitués en position 1 et 3 par deux groupements *cis*, le proton en α du côté des deux groupes est blindé par rapport au proton géminé.

²⁴⁵ Les remarques formulées dans le cas du OTBS concernant cette réaction d'aromatisation s'appliquent ici également.

²⁴⁶ La barrière d'interconversion entre les deux formes enveloppes limites est effectivement très faible : 0.1-0.3 kcal.mol⁻¹. Poli, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7385-7388 et références citées.

²⁴⁷ Cocu, F. G.; Wolczunowicz, G.; Bors, L.; Posternak, T. *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 739-749.

²⁴⁸ Donaldson, R. E.; Saddler, J. C.; Byrn, S.; McKenzie, A. T.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2167-2188.

²⁴⁹ Kagan, H. B., *Stereochemistry : Fundamentals and Methods*, Vol. 1, Gaudemer, A. *Spectrometric Methods*, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, **1977**, 89-93.

Ainsi dans le système considéré, les deux protons H-a et H-b peuvent être identifiés. L'effet nOe^{250} observé entre H-12 et H-a confirme, avec celui observé entre H-9 et H-12, la structure de ces produits (Schéma 140).

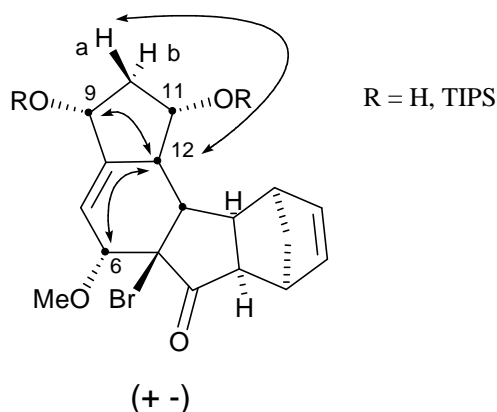


Schéma 140 : Principaux effets nOe observés pour 71 et 72

Récemment, la structure du diol 72 a été confirmée sans ambiguïté lorsque sa structure RX a été obtenue. La maille cristalline ne souffre cette fois-ci d'aucun défaut (cf note 242), ce qui permet d'atteindre une résolution tout à fait acceptable et un R excellent de 3.4% (Schéma 141, page suivante).

²⁵⁰ L'observation de ces effets nOe a nécessité de nombreux efforts d'optimisation. Les multiples paramètres relatifs aux séquences d'irradiation ont été déterminés et optimisés par notre équipe avec l'aide de Laurence Grimaud et de Jacqueline Mahuteau à Châtenay-Malabry. Ces travaux de calibration ont finalement permis (mais tardivement cependant) de visualiser des effets nOe concluants allant dans le sens des informations apportées par les différentes structures RX obtenues.

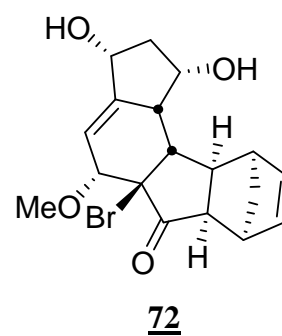
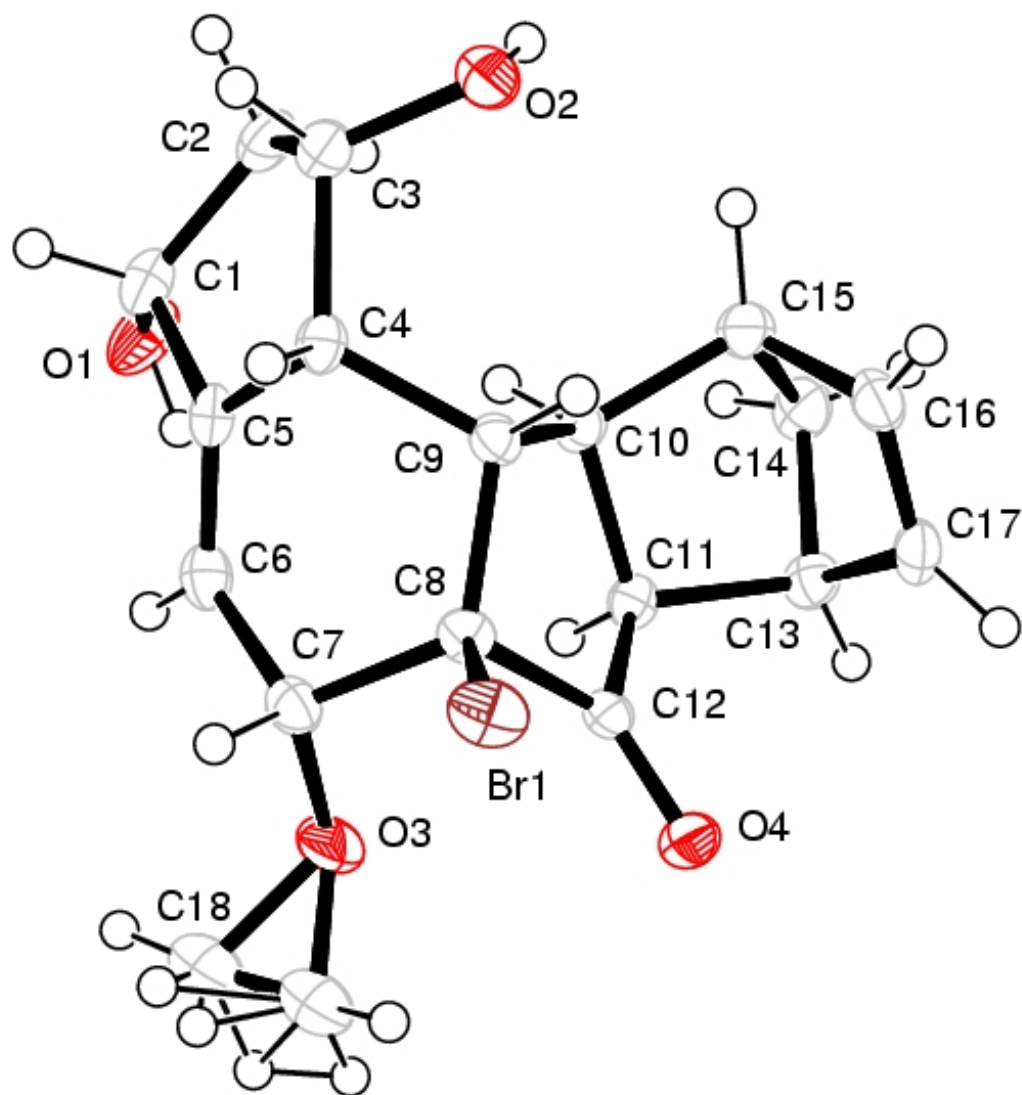


Schéma 141 : Structure RX du diol **72**

Lors d'une présentation de ces résultats lors d'un congrès, il a été suggéré qu'une interaction électrostatique favorable entre un (ou les deux) atome(s) de silicium d'un (des) groupe(s) protecteur (s) OTBS et l'atome de brome du diénophile serait susceptible d'expliquer la sélectivité faciale observée.

Dans le but de vérifier une telle hypothèse, les diènes protégés par des groupements méthyles (**76**) et benzyles (**79**) ont été dernièrement synthétisés selon une séquence analogue (Schéma 142).

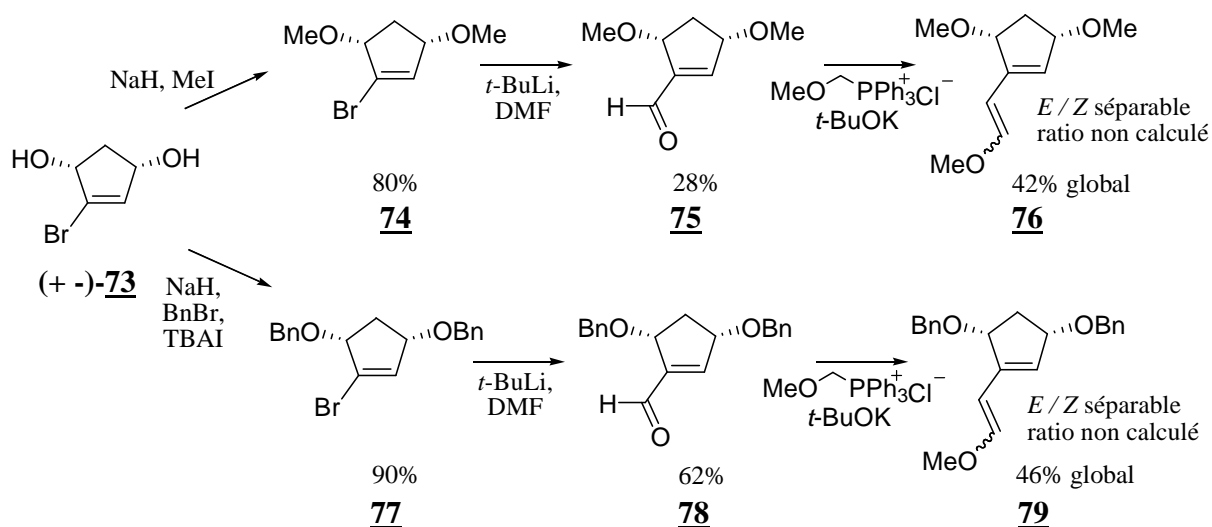


Schéma 142 : Synthèse de diènes activés diversement protégés

Il est à noter qu'en présence de groupements méthoxy, le rendement obtenu (28%) pour **75** est inhabituellement faible. L'origine de ce constat n'est pas connue. On peut supposer une éventuelle volatilité ou instabilité de l'aldéhyde formé.

Dans ce cas, en présence du diénophile **61** au reflux du toluène, un seul adduit est certes isolé (31%) mais sa structure, dépourvu d'un groupement méthoxy, ne correspond pas à celle du produit attendu. La structure du produit obtenu **80** est vraisemblablement celle décrite dans le Schéma 143. Une détermination plus approfondie n'a pas été possible car après 24 h dans le CDCl₃, le produit formé s'est aromatisé.

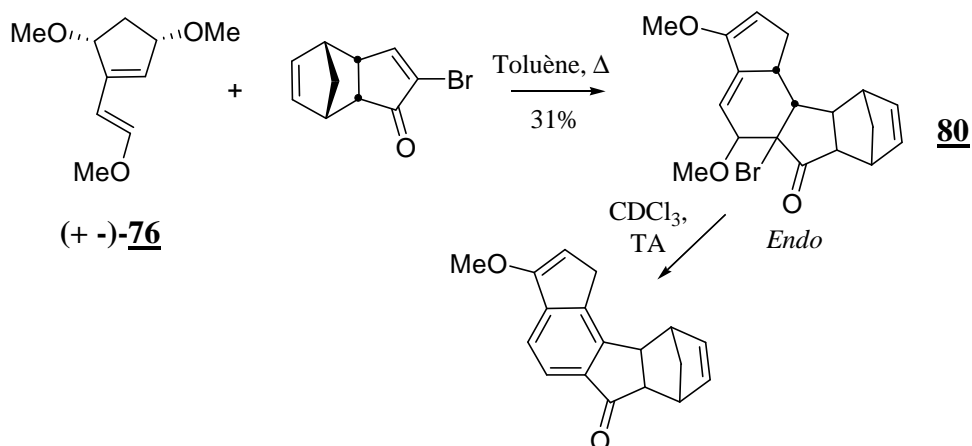


Schéma 143 : Structure de l'adduit **80** obtenu dans le cas OMe

Ce produit pourrait provenir d'une réaction de Diels-Alder avec le diène **81** qui proviendrait lui-même du diène doublement protégé **76**. L'origine de cette dégradation n'est pas connue même si l'on peut évoquer la présence d'eau éventuelle dans le toluène, non fraîchement distillé, qui induirait à haute température cette réaction parasite (Schéma 144).

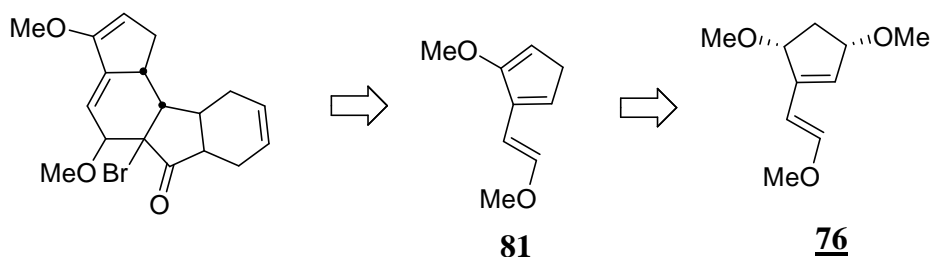


Schéma 144 : Dégradation du diène **76**

Dans le cas des groupements benzyles, les résultats obtenus sont similaires. Une aromatisation est cette fois-ci constatée *in situ* au cours de la réaction de cycloaddition (Schéma 145).

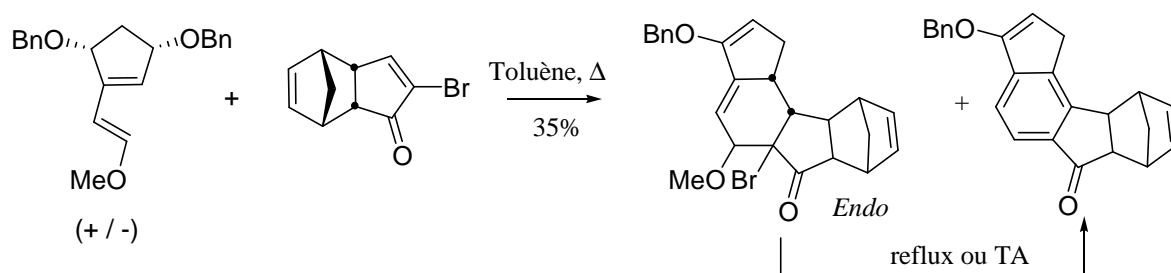


Schéma 145 : Résultats identiques avec un dérivé OBn

Cette étude relative à une modification des groupes protecteurs n'a donc pas permis de conclure quant à une influence éventuelle de la nature des groupes protecteurs et en particulier du rôle éventuel du silicium.

3. Etude de solvant

Dans le même temps, une étude de l'influence des solvants de la réaction (par analogie avec les travaux d'Overman et Franck) a été envisagée. Là encore malheureusement, le diène s'est révélé très instable à 110°C dans le DMF, au reflux du dioxane, du THF comme du MeOH (dégradation observée en moins d'une heure dans tous les cas). Dans le DMF, le seul adduit isolé à l'état de trace est le composé *syn* **67** (Schéma 146).

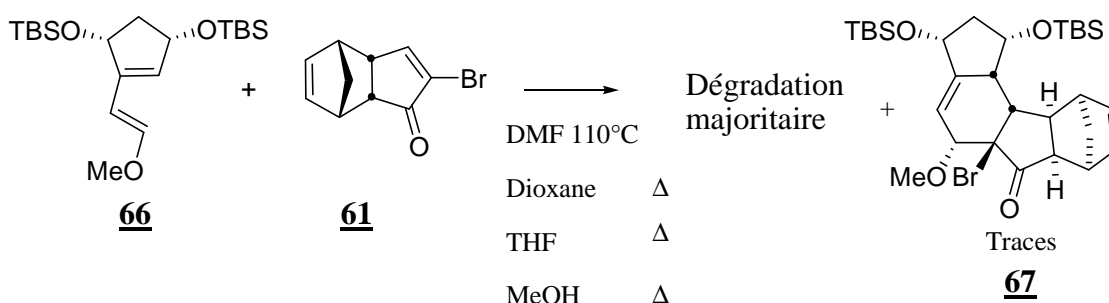


Schéma 146 : Etude de l'influence du solvant

Ces deux études de l'influence des groupes protecteurs d'une part et du rôle du solvant d'autre part n'auront donc pas permis d'atteindre les objectifs escomptés. En revanche, elles auront souligné à nouveau la grande fragilité du système diénique considéré. Le choix initial (non réfléchi) des groupements TBS et du toluène au début de ce travail s'est ainsi révélé *a posteriori* comme le plus pertinent.

Suite à ces résultats, il a été envisagé de poursuivre l'étude de cette réaction de Diels-Alder singulière en étendant l'étude d'Overman à notre système dans le but de rationaliser la sélectivité observée.

D. Reprise du cas décrit par Overman

1. Premiers résultats

Le diène **56** a donc été chauffé en présence du *N*-phénylmaléimide ou d'anhydride maléique dans le toluène. Seuls les adduits de configuration *endo* (**82**, 87% et **83**, 70% respectivement) ont été obtenus. Les études RMN (effets nOe) menées sur l'adduit **82** ont permis seulement de supposer la face d'attaque en observant une corrélation entre H-8 et H-b et en l'absence de signal entre H-8 et H-5.^{251,252} C'est grâce à l'examen de la structure RX obtenue²⁵³ pour l'adduit **82** (Schéma 148 page suivante) que la totale sélectivité *anti* a été démontrée. La configuration des protons H-7 et H-8 est en effet opposée dans ce cas à celle obtenue pour l'adduit **67**. Par comparaison avec ces résultats, on peut en déduire que l'adduit obtenu avec l'anhydride maléique **83** présente une structure comparable (Schéma 147). Un résultat identique (**82bis**, 71%) est obtenu lorsque c'est le diène **70** protégé par deux groupements TIPS qui est mis en réaction.

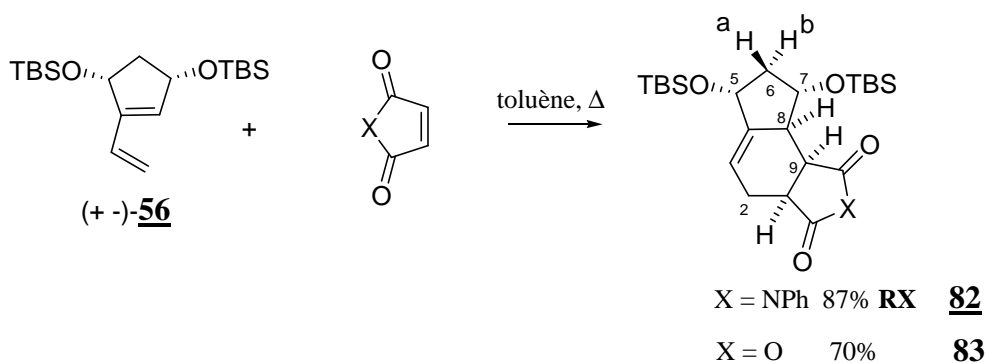
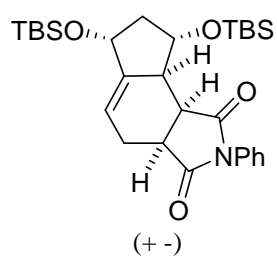
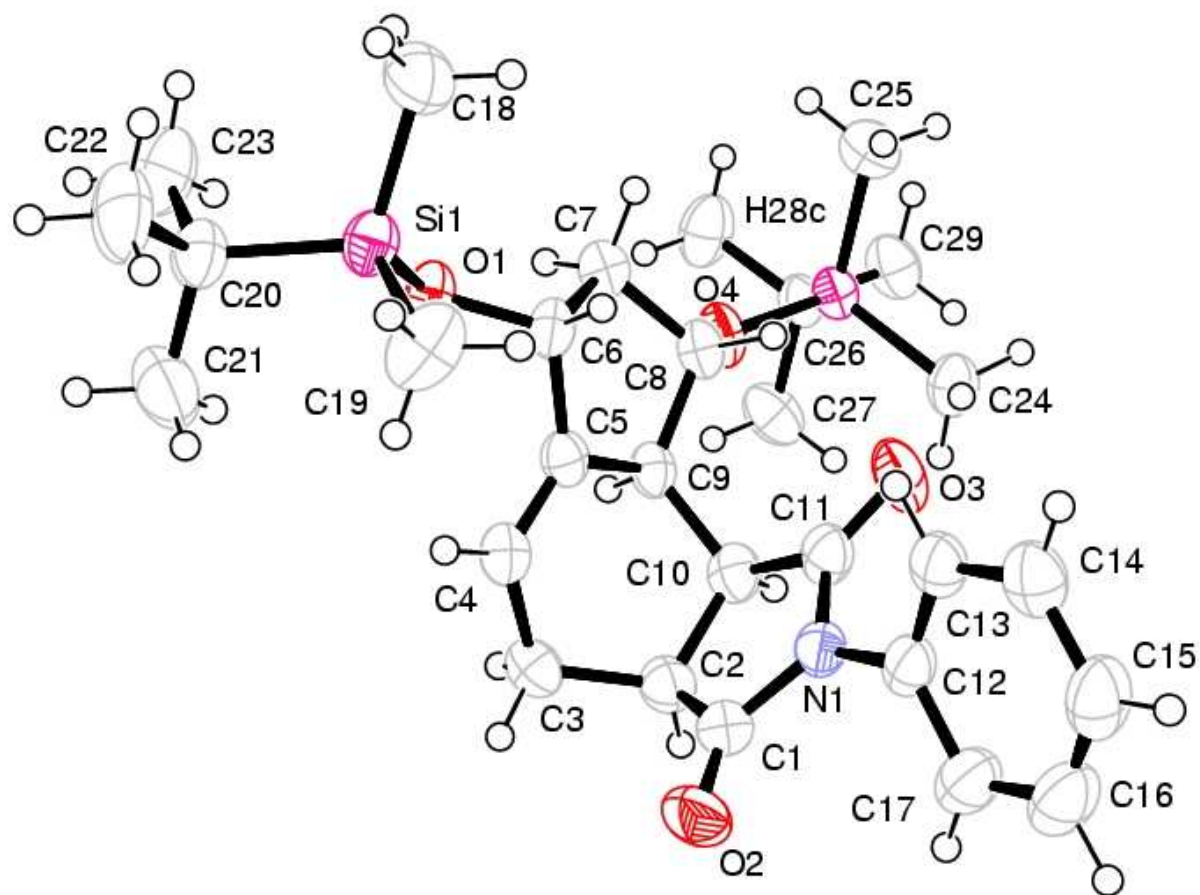


Schéma 147 : Synthèse diastéréosélective des adduits **82** et **83**

²⁵¹ L'absence d'un effet nOe n'est pas une preuve en soi. Cette observation va seulement ici dans le sens de la stéréochimie proposée par ailleurs et démontrée par RX.

²⁵² L'observation d'un effet nOe entre H-7 et H-9 ne doit pas induire en erreur en incitant à conclure à une attaque en *syn* des OTBS. La structure RX montre en réalité que C-9-H-9 bissecte l'angle H-7-C-7-OTBS. Cet effet nOe ne peut donc être discriminant à ce niveau.

²⁵³ N'ayant pas trouvé de solvant de recristallisation convenable, un échantillon a été obtenu par dissolution dans l'hexane et évaporation lente.



82

Schéma 148 : Structure ORTEP de l'adduit **82**

2. Avec les diènes obtenus par métathèse

Dans le même temps, les diènes **(-)-23** et **(-)-24** précédemment obtenus par métathèse d'ényne ont été considérés. Engagés dans la réaction de Diels-Alder, un seul adduit a de nouveau été obtenu dont la structure a été déterminée par étude des effets nOe (Schéma 149).

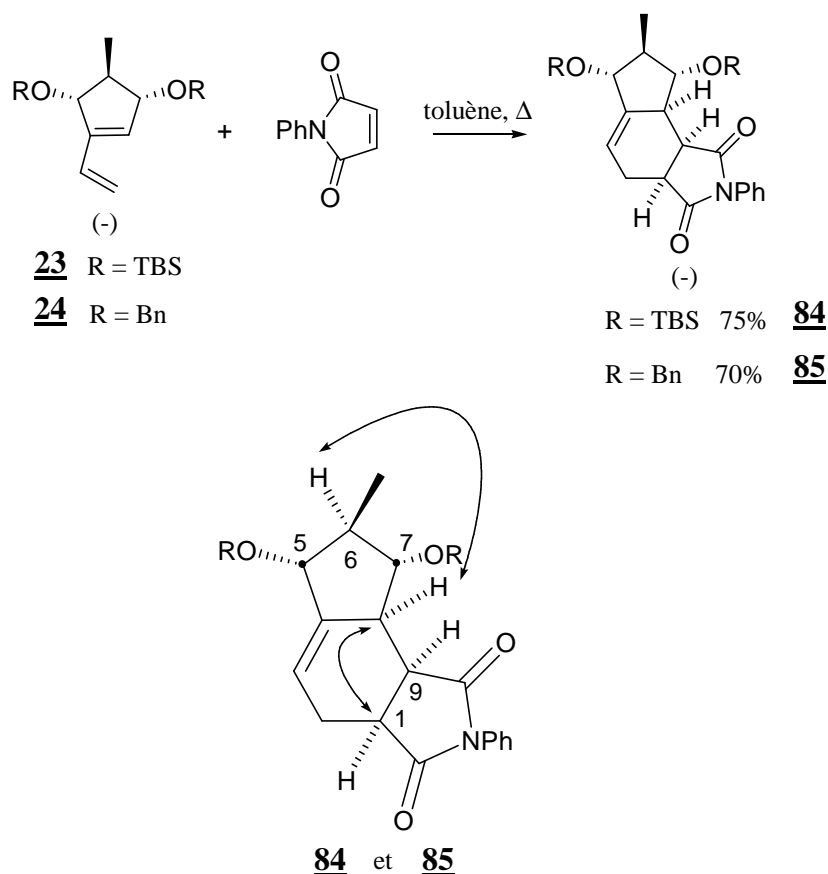


Schéma 149 : Cycloaddition des diènes obtenus par métathèse d'ényne

Dans les mêmes conditions, l'énone énantiopure **42**, obtenue suite à la métathèse de l'ynone **(+)-4**, donne le cycloadduit conjugué **86** (70%), laissant la possibilité d'envisager une fonctionnalisation ultérieure au niveau du système α,β -insaturé (Schéma 150).

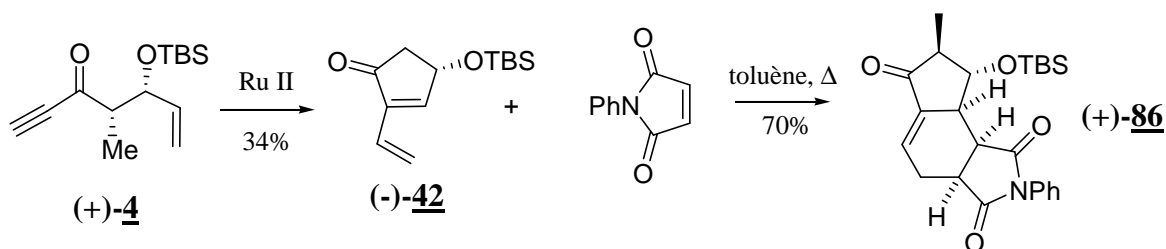


Schéma 150 : Cyclisation de l'énone obtenue par métathèse d'ényne

3. Influence du OMe

Suite à ces résultats, une étude similaire a été conduite sur le diène activé en position 4 par un groupement OMe (**66**) afin de déterminer le rôle éventuel de ce substituant sur la diastéréosélectivité faciale.

Les deux adduits avec le *N*-Phénylmaléimide (**87**) et l'anhydride maléique (**88**) ont été obtenus respectivement avec un rendement de 75 et 52%²⁵⁴ (Schéma 151).

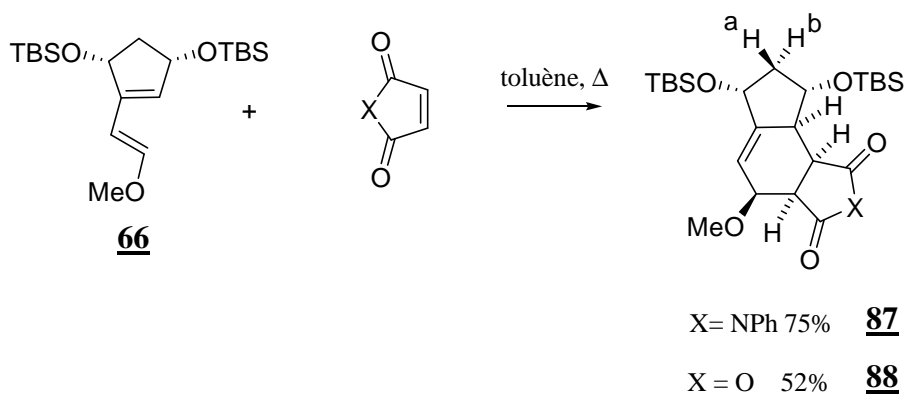


Schéma 151 : Cycloaddition entre diène **66 et diénophiles activés**

Dans ce dernier cas, les rendements sont inférieurs dans la mesure où une hydrolyse partielle du diène ne peut être évitée en présence d'anhydride maléique même fraîchement sublimé. D'après les études RMN et par analogie avec les spectres obtenus en l'absence de OMe [au niveau de H-8 par exemple, (Schéma 152)], l'observation d'un effet nOe entre H-8 et H-b permet de conclure que le seul groupement méthoxy n'a pas d'influence sur la sélectivité faciale de la réaction dans ce cas (Schéma 153).

²⁵⁴ Un résultat similaire est obtenu avec le diène protégé par deux groupements TIPS.

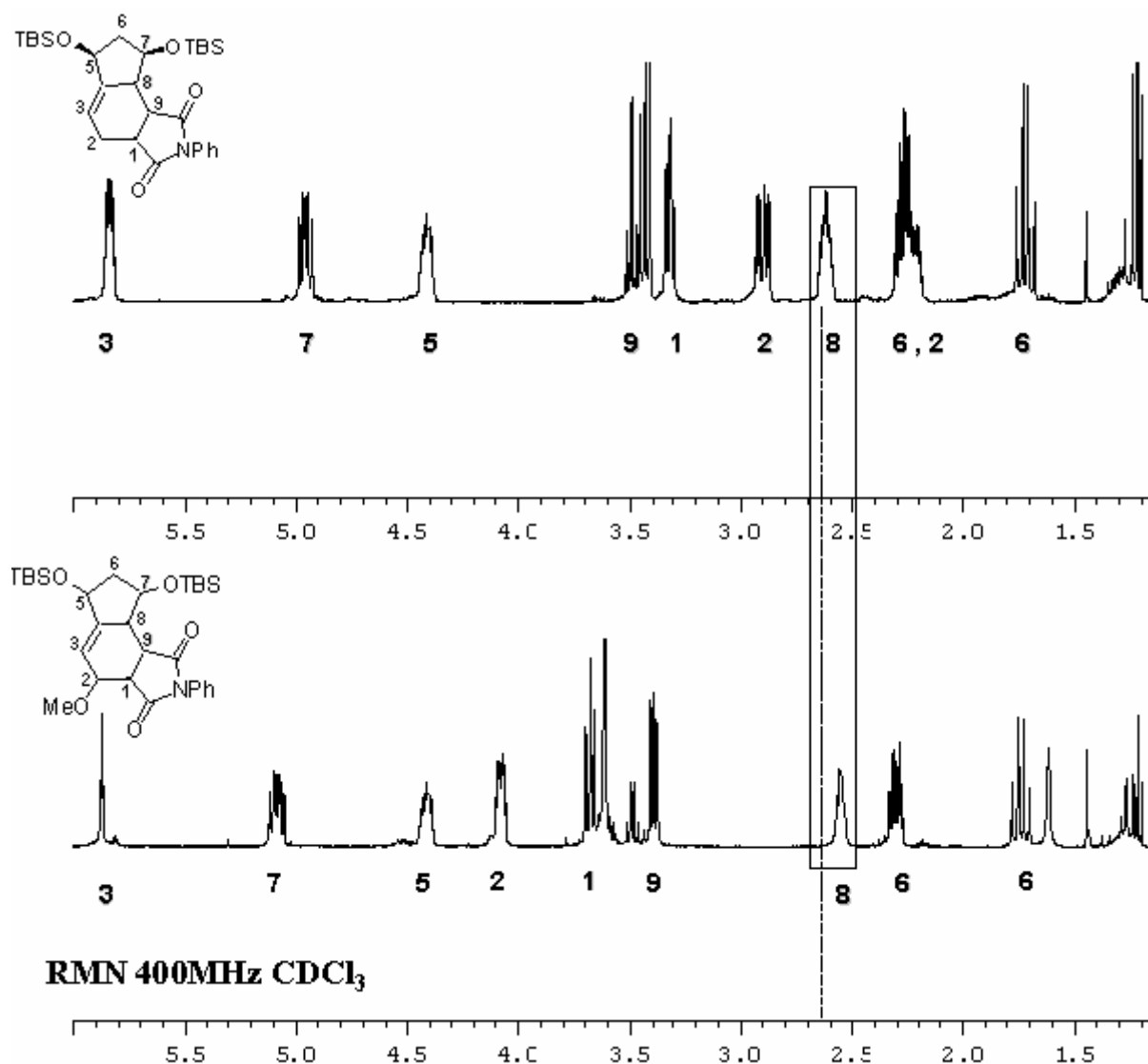


Schéma 152 : Similarités spectrales des adduits avec ou sans groupe méthoxy

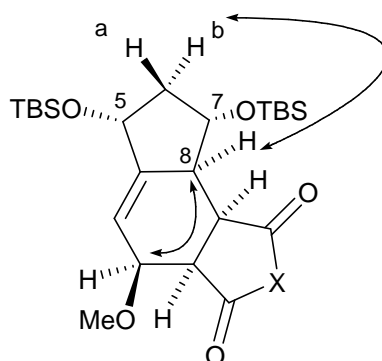


Schéma 153 : Principaux effets nOe observés pour les adduits 87 et 88

En présence d'un partenaire ponté activé comme **58bis**, le produit de couplage attendu (**90**) est observé en mélange avec celui (**89**), majoritaire, résultant d'une réaction de rétro Diels-Alder²⁵⁵ après couplage. L'analyse de la structure du produit obtenu montre cependant une tendance similaire selon laquelle, y compris en présence d'un système ponté sans le brome, l'approche d'un diénophile encombré s'effectue en *anti* des OTBS²⁵⁶ (Schéma 154).

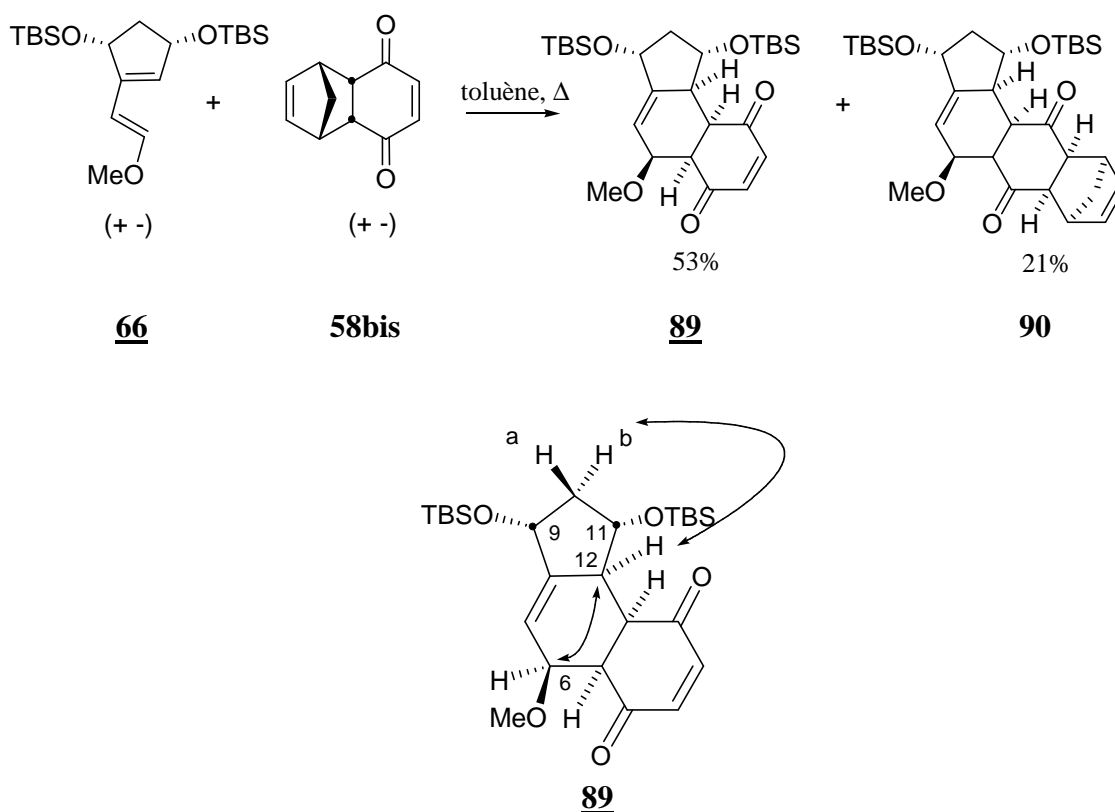


Schéma 154 : Réaction du diène **66 avec **58bis** et structure de l'adduit majoritaire **89** obtenu**

Cette observation rejoint ici celles de Larsen²⁵⁷ et Zukowski²⁵⁸ qui obtiennent un seul adduit *endo* en présence d'un diène activé semblable (Schéma 155).

²⁵⁵ Réaliser cette réaction non plus au reflux du toluène mais à température ambiante ne permet pas d'éviter la réaction de rétro Diels-Alder.

²⁵⁶ En toute rigueur, il faudrait déterminer la position relative des deux OTBS au niveau du cycloadduit avant rétro-Diels Alder, ce qui n'a pas été fait.

²⁵⁷ Larsen, D. S.; O'Shea, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 1019-1029.

²⁵⁸ Krohn, K.; Micheel, J.; Zukowski, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4753-4758.

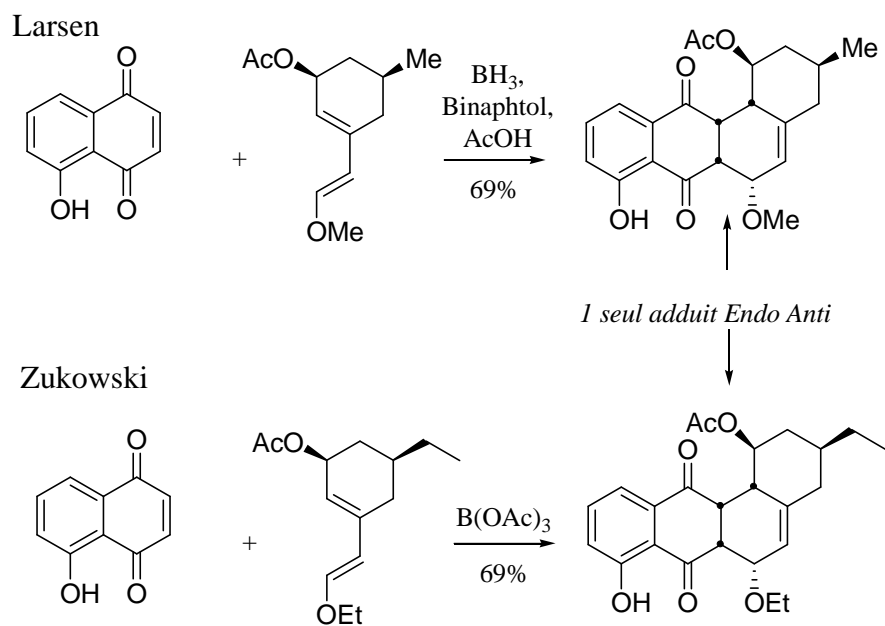


Schéma 155 : Synthèses de Larsen et Zukowski

4. Calculs Ab Initio (P. Le Floch²⁵⁹)

Dans le but de modéliser la réaction de cycloaddition en présence d'un groupement méthoxy (**66** et *N*-phénylmaléimide donnent **87**), un calcul approfondi des énergies des états de transition a été réalisé par le Dr. Pascal Le Floch au laboratoire DCPH à l'Ecole Polytechnique. Un haut niveau de calcul a en effet été utilisé en faisant appel à une méthode mixte ONIUM (*ab initio* et modélisation moléculaire) utilisant la fonctionnelle de densité (fonctionnelle B3LYP sur une base 6-31G*) suivi d'une optimisation «single point» de la géométrie calculée²⁶⁰ avec la fonctionnelle de densité B3LYP pour le calcul des énergies (Schéma 156). Ces calculs ont été effectués avec le logiciel Gaussian 2003.

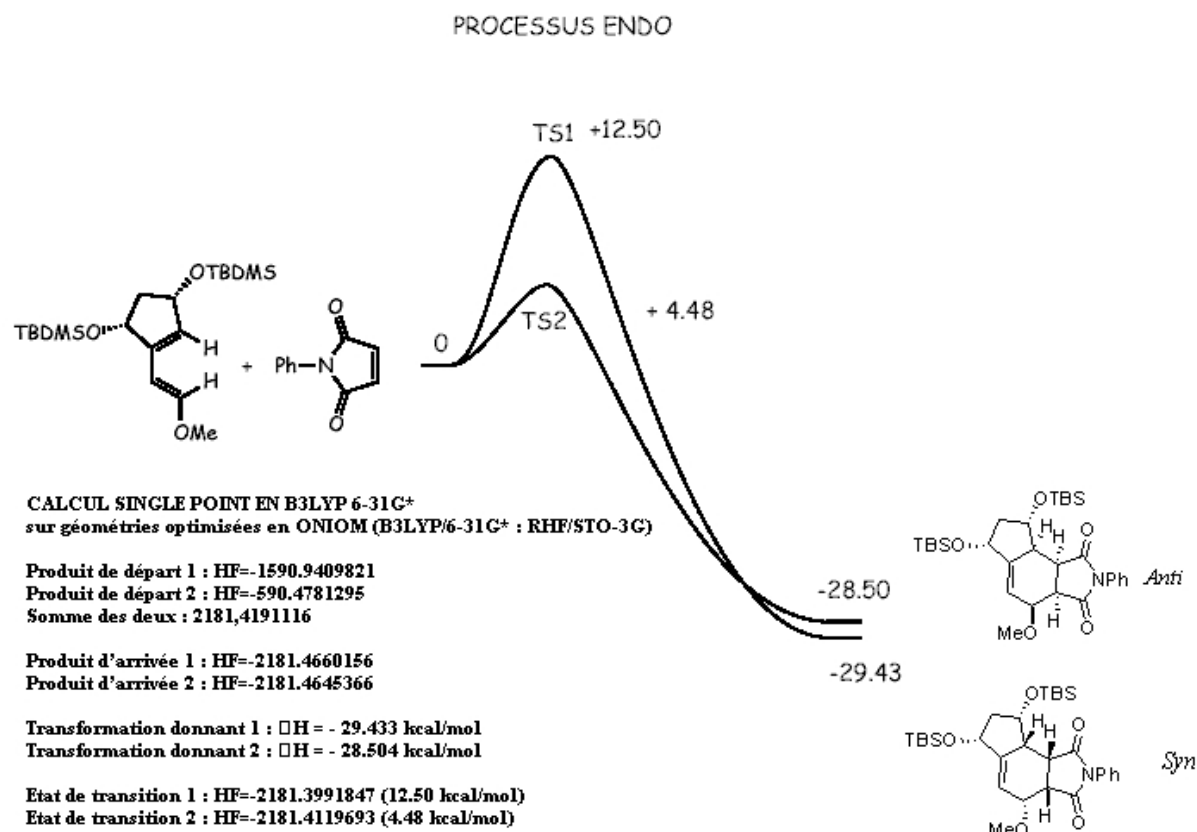


Schéma 156 : Résultats des calculs des états de transition (TS) par P. Le Floch

²⁵⁹ Nous tenons ici à remercier chaleureusement le Dr. Le Floch pour avoir accepté de prendre un temps considérable pour réaliser tous ces calculs.

²⁶⁰ Seuls les ΔH de la réaction peuvent être calculés avec cette méthode. Le calcul des ΔG nécessiterait une prise en compte des fréquences de vibration de la molécule qui ne sont correctement estimées que lorsque tous les atomes sont calculés en quantique; ce qui n'est pas le cas ici.

Les résultats obtenus sont en accord avec l'expérience. L'adduit **87** *anti*, légèrement moins stable thermodynamiquement que l'adduit *syn*, est le produit cinétique; l'énergie d'activation étant nettement plus faible dans ce cas (4.48 kcal/mol contre 12.50 kcal/mol pour l'état de transition conduisant à l'adduit **87** *syn* **non favorisé** est représenté ci-dessous (Schéma 157). Les atomes représentés par des boules ont été calculés avec la méthode de la fonctionnelle de densité. Les atomes figurés par des traits ont été calculés avec la méthode Hartree Fock avec la base STO-3G.

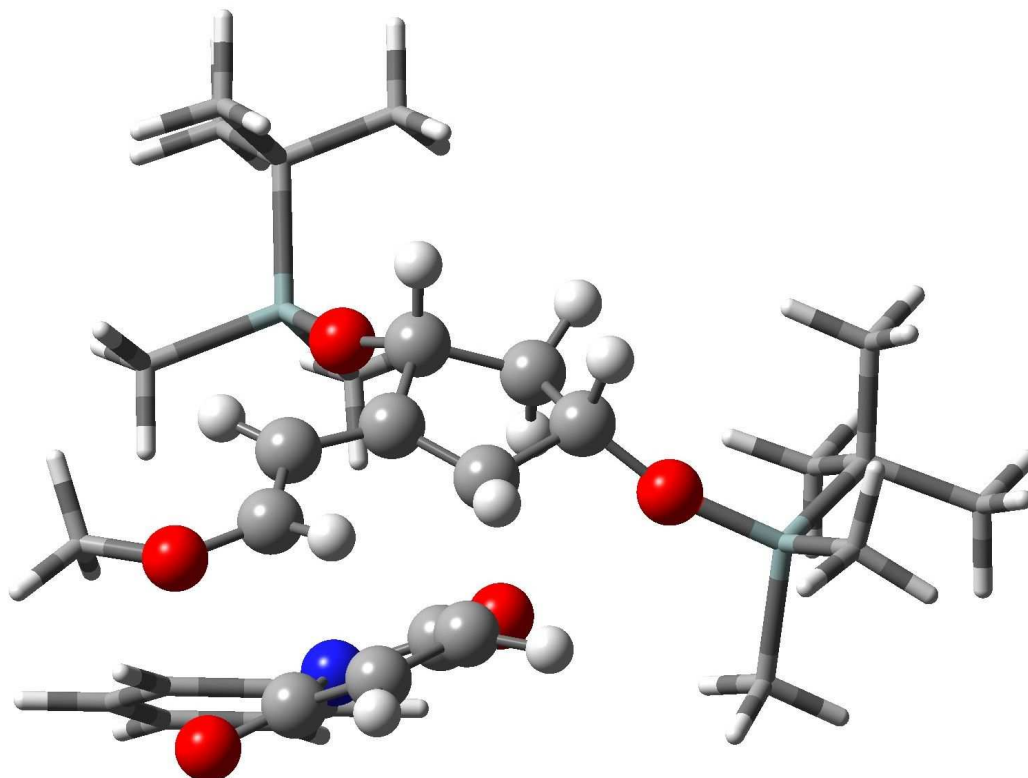


Schéma 157 : Etat de transition calculé pour l'adduit **87** *syn*

Ces calculs complexes nécessitent un temps de calcul important. Il faut en effet compter cinq jours sur une machine récente (type Pentium IV) pour optimiser chaque géométrie et près de deux semaines pour obtenir chacun des états de transition, sans compter les multiples optimisations des méthodes de calculs et des résultats obtenus !

Ce calcul d'états de transition d'une réaction de Diels-Alder diastéréosélective n'avait encore jamais été réalisé sur ce type de systèmes. Il vient ainsi confirmer de manière indépendante que l'approche d'un diénophile activé s'effectue du côté opposé aux groupements OTBS portés par un diène activé par un groupement méthoxy.

5. Introduction de groupements protecteurs cycliques

a) Principe général

La présence d'un groupement protecteur cyclique devrait encore accentuer l'encombrement de l'une des deux faces du diène en forçant les deux oxygènes en position axiale. Il semblerait ainsi intéressant d'étudier la sélectivité faciale de la réaction entre un diène protégé par un groupement protecteur cyclique plus encombrant et le diénophile ponté **61** activé par un brome (Schéma 158).

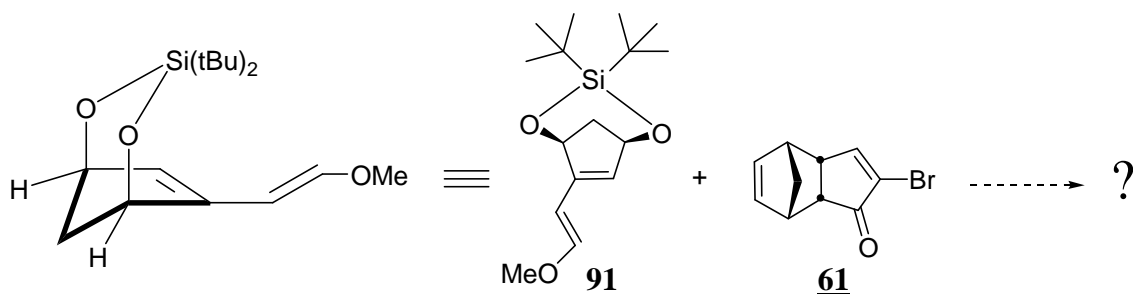


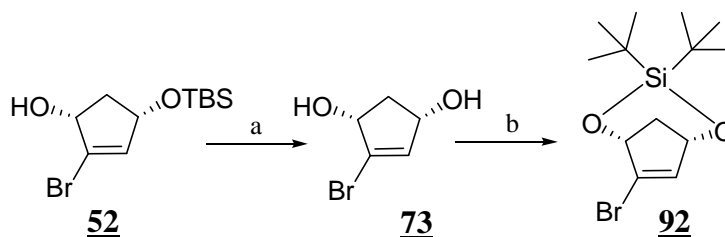
Schéma 158 : Schéma de cycloaddition en présence d'un groupement protecteur cyclique

Dans ce but, la synthèse du diène **91** a été entreprise. A ce stade, la réaction de cycloaddition n'a pas pu être tentée compte tenu de la difficulté à synthétiser le diène précurseur. Seules les expériences menées à ce jour pour accéder à ce composé seront détaillées. En revanche, le diène correspondant sans substituant méthoxy a pu être préparé et sa réactivité dans les réactions de Diels-Alder étudiée.

b) Introduction d'un groupement silylène

(1) Synthèse d'un vinyl bromé précurseur

Comme cela a été vu dans la partie relative à la réaction de métathèse, l'installation d'un groupement protecteur cyclique est possible sur le cyclopentène-diol **52**. Après déprotection de celui-ci avec le TBAF (83%), le diol **73** obtenu est protégé en présence de di-*t*-butylsilyl-bis-trifluorométhanesulfonate²⁶¹ avec un rendement de 50% (Schéma 159).



Conditions et réactifs : (a) TBAF, THF, TA, 83%;
(b) (*t*-Bu)₂Si(OTf)₂, 2,6 lut. CH₂Cl₂, 0°C->TA, 50%.

Schéma 159 : Protection du cyclopentène diol **73** par un groupement silylène

Seul le groupe silylène a pu être introduit sur ce système cyclique à cinq chaînons. Les quelques réactions décrites dans la littérature (Schéma 160) faisant appel à un groupement carbonate ou benzyldène acétal²⁶² n'ont pas permis d'obtenir les produits cycliques protégés correspondants (Schéma 160).

²⁶¹ Pour le mode opératoire sur des cycles à cinq chaînons dont cette séquence s'inspire :

Coe, D. M.; Garofalo, A.; Roberts, S. M.; Storer, R.; Thorpe, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1994**, 3061-3063.

Drake, A. F.; Garofalo, A.; Hillman, J. M. L.; Merlo, V.; McCague, R.; Roberts, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1996**, 2739-2745.

Lang, H.; Moser, H. E. *Helv. Chem. Acta.* **1994**, 77, 1527-1540.

²⁶² Carbonate :

Burk, R. M.; Roof, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 395-398.

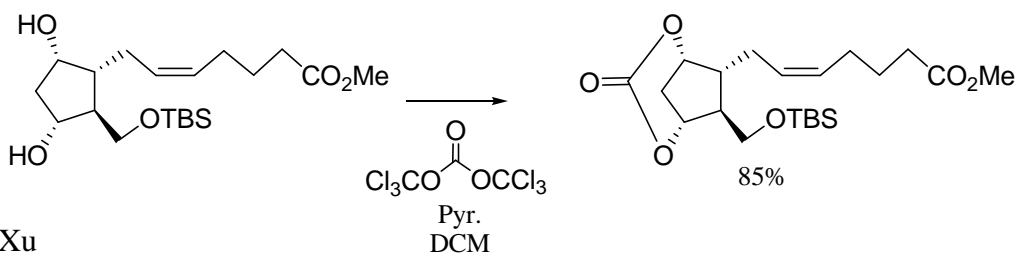
Zhang, J.; Xu, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 941-943.

p-nitro benzyldène acétal :

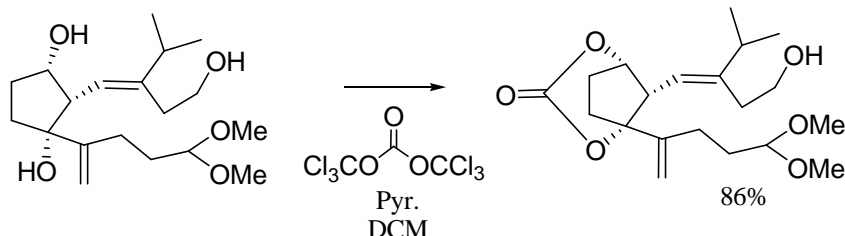
Saegebarth, K. A. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2212-2213.

Van Haver, D.; Tavernier, D.; Anteunis, M.; Vandewalle, M. *Tetrahedron* **1974**, 30, 105-108.

Roof



Xu



Saegebarth

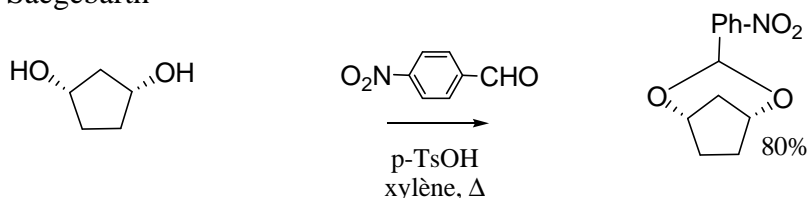


Schéma 160 : Groupes protecteurs de diols 1,3 cycliques à 5 chaînons

Lors de l'essai d'installation du groupement carbonate à l'aide du triphosgène, seuls des dimères ont été obtenus. Avec le *p*-nitrobenzaldéhyde, le produit de départ est récupéré intact (Schéma 161). L'introduction d'un sulfate cyclique n'a pas été tentée.²⁶³

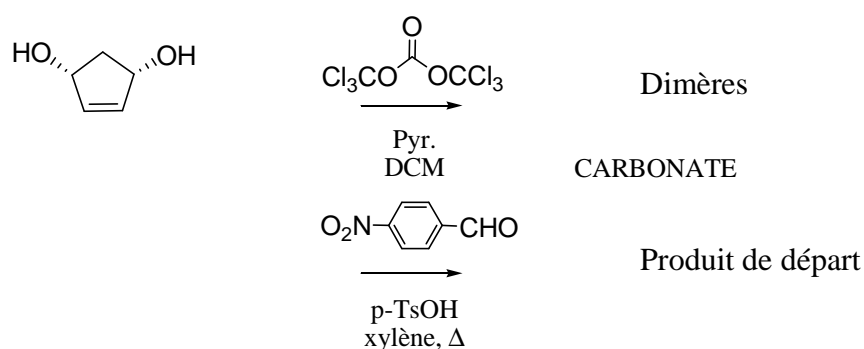


Schéma 161 : Echec des tentatives de protection

²⁶³ Pour un exemple avec le mode opératoire :

Winkler, J. D.; Rouse, M. B.; Greaney, M. F.; Harrison, S. J.; Jeon, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9726-9728.

Shing, T. K. M.; Wan, L. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8468-8479.

Pour la synthèse du diène **91** ainsi protégé par un silylène, l'objectif initial était d'adopter une stratégie similaire à celle qui avait été élaborée pour accéder au diène **56** via l'aldéhyde conjugué **93**. Cependant, la réaction de transméallation en présence de *t*-BuLi ou de *n*-BuLi ne conduit pas à l'aldéhyde attendu mais seulement à l'alcène. Une réaction de reprotonation inter- ou intramoléculaire serait donc plus rapide que le piégeage par le DMF (Schéma 162).

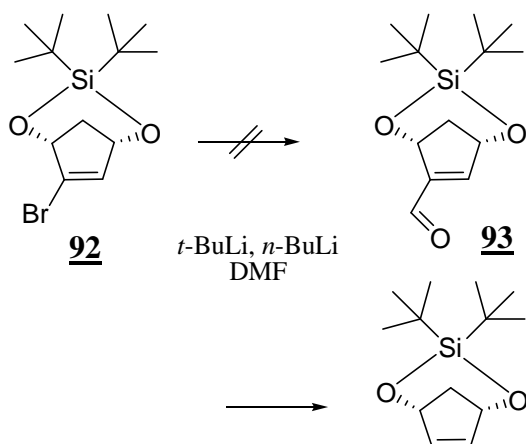
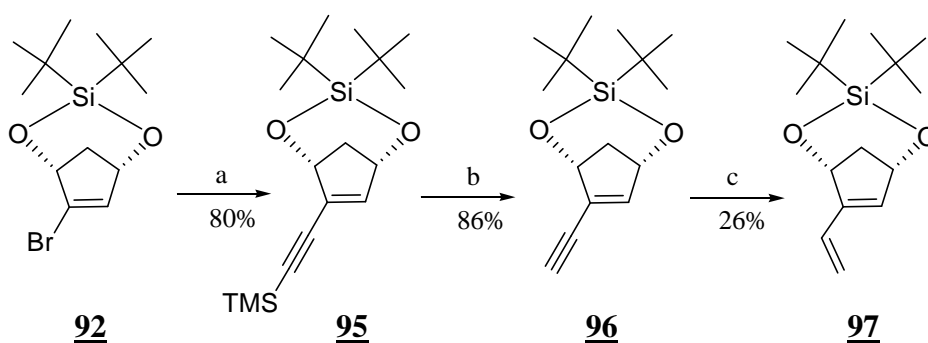


Schéma 162 : Tentative de synthèse de l'aldéhyde **93**

(2) Adoption d'une stratégie éprouvée

Suite à cet échec, possédant une quantité appréciable de **92**, nous avons décidé de préparer le diène **97** sans substituant méthoxy selon une séquence non optimisée, identique à celle précédemment mise en œuvre pour le diène **56** (Schéma 163).



Conditions et réactifs : (a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, DIPA, CuI, TMS acétylène, TA, 80%; (b) K_2CO_3 , MeOH, TA, 86%; (c) ZnBr_2 , K, THF / H_2O / MeOH, 26%.

Schéma 163 : Accès au diène **97** protégé par un silylène

Une réaction de couplage au Pd conduit à l'ényne protégée (**95**, 80%) qui est ensuite déprotégée sélectivement en présence de K_2CO_3 dans le MeOH (**96**, 86%) puis réduite dans les conditions de Rieke (**97**, 26%). Contrairement à ce qui avait été observé dans le cas précédent avec les groupements OTBS, cette étape n'est pas aussi sélective et conduit à une quantité importante de produits secondaires dont la structure n'a pas été élucidée. Sans doute s'agit-il des produits résultant de l'ouverture du silylène dans les conditions de la réaction.

Mis en présence du *N*-phénylmaléimide, le diène **97** obtenu conduit également à un seul adduit **98** avec un rendement de 73% dont la structure a été déterminée par RMN puis confirmée sans ambiguïté par les données RX (Schéma 164, Schéma 165).

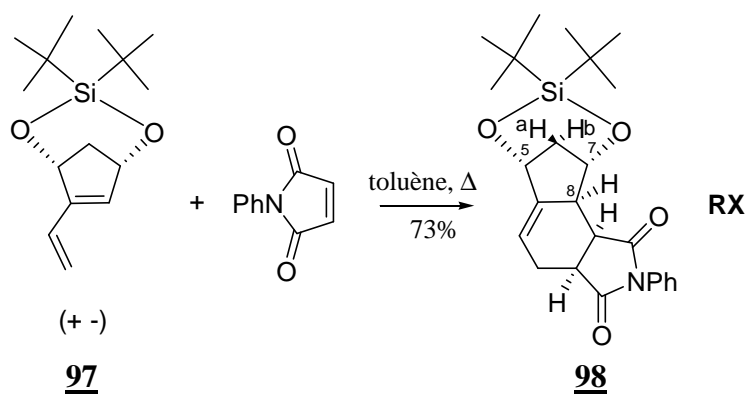
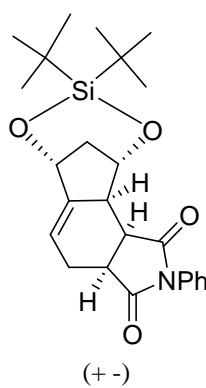
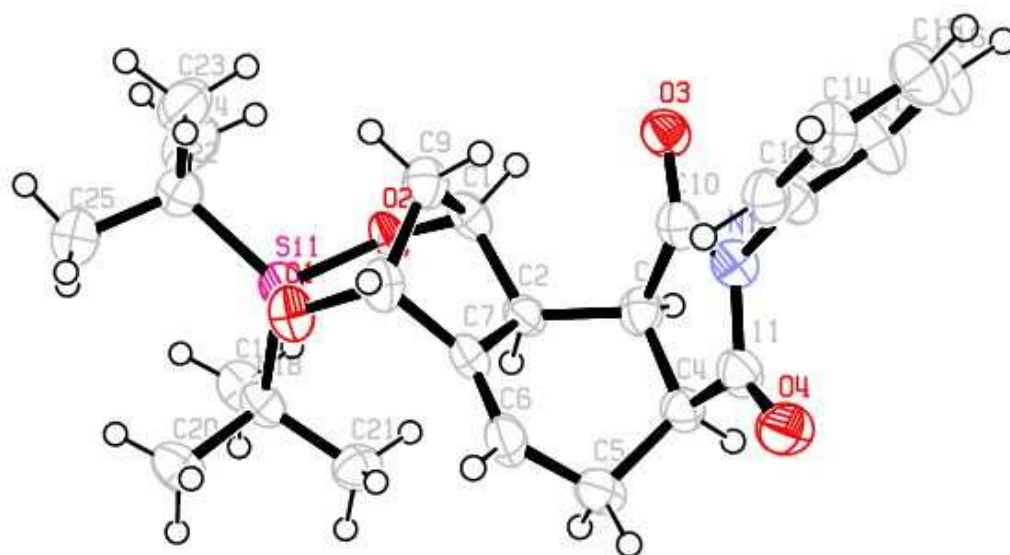


Schéma 164 : Obtention d'un unique adduit **98** en présence d'un silylène



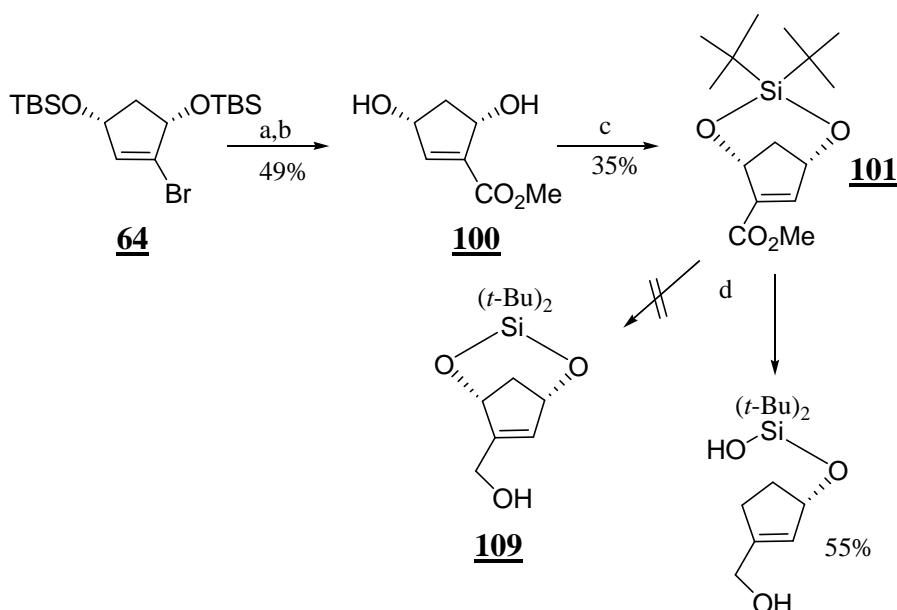
98

Schéma 165 : Structure ORTEP de l'adduit **98**

Sans surprise, compte tenu de l'encombrement stérique accru, l'approche du diénophile s'effectue du côté le plus dégagé. L'objectif poursuivi étant de synthétiser le diène activé **91**, il est apparu nécessaire d'adapter la voie de synthèse envisagée suite à l'impossibilité d'accéder à l'aldéhyde intermédiaire. Une stratégie indirecte a ainsi été adoptée.

(3) Stratégies de synthèse du diène activé **91**

Réalisé sur le composé protégé **64**, après traitement au *t*-BuLi, le piégeage est effectué en présence de chloroformiate de méthyle (65%). L'ester conjugué obtenu (**99**) est ensuite déprotégé par traitement au TBAF pour conduire au diol correspondant (**100**) qui est ensuite protégé par le groupement silylène dans les conditions précédemment décrites. La réduction de la fonction ester a été tentée avec le LAH ou le Dibal-H. Malheureusement, lors de cette étape de réduction,²⁶⁴ il n'a pas été possible d'éviter l'ouverture du silylène (**101**), compromettant du même coup cette voie de synthèse (Schéma 166).

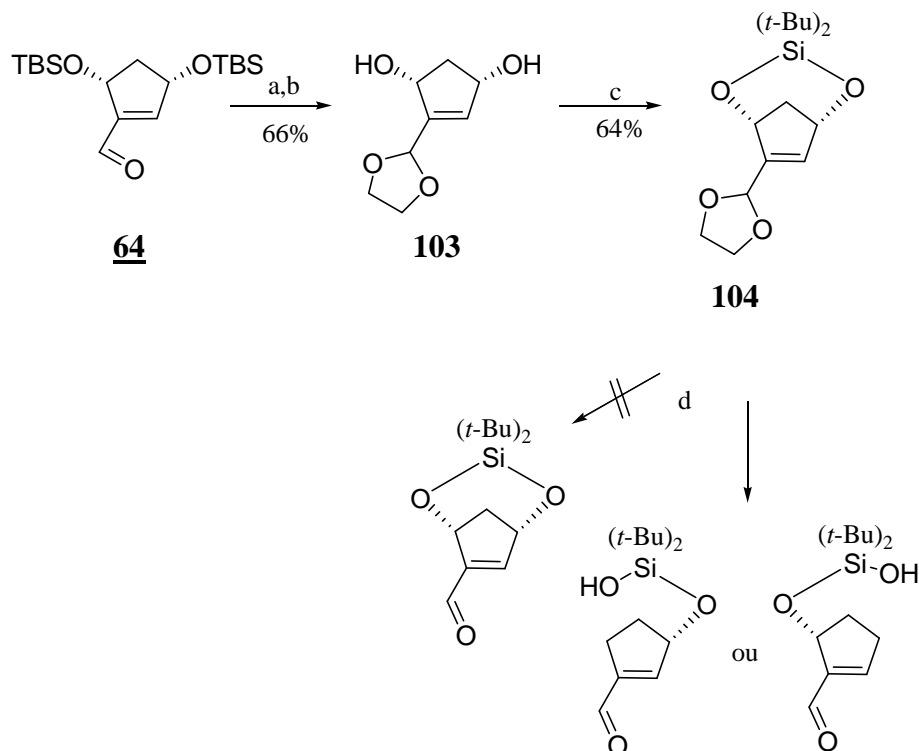


Conditions et réactifs : (a) *t*-BuLi, ClCO₂Me, -78°C, 65%; (b) TBAF.3H₂O, TA, THF, 75%; (c) (*t*-Bu)₂Si(OTf)₂, 2,6-lut., 0°C, 35%, LAH ou Dibal-H, 0°C, 50-55%.

Schéma 166 : Ouverture du silylène **101** par des hydrures

²⁶⁴ Envisagée sur l'aldéhyde diOTBS **64**, cette réaction ne conduit pas non plus à des résultats satisfaisants.

Devant ces difficultés, l'aldéhyde **64** a été protégé sous la forme d'un acétal (**103**); les groupes OTBS sont ensuite déprotégés pour donner, après reprotction, le silylène correspondant (**104**). Une fois encore, quelles que soient les conditions utilisées compatibles avec les fonctions éthers silylés (1N HCl, APTS,²⁶⁵ PPTS, acides de Lewis²⁶⁶), l'ouverture simultanée du cycle n'a pu être évitée, soulignant ainsi l'extrême sensibilité du silylène aux conditions aqueuses acides (Schéma 167).



Conditions et réactifs : (a) éthylène glycol, APTS, benzène, 2h, 88%; (b) TBAF.3H₂O, TA, THF, 75%; (c) $(t\text{-Bu})_2\text{Si}(\text{OTf})_2$, 2,6-lut., 0°C, 64%; (d) APTS, acétone.

Schéma 167 : Tentative de déprotection de l'acétal **104 sans ouverture du silylène**

²⁶⁵ Pour un exemple d'hydrolyse d'acétal dans des conditions douces :

Myers, A. G.; Harrington, P. M.; Kuo, E. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 694-695.

Smith, A. B. III.; Lupo, A. I.; Ohba, M.; Chen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6648-6656.

²⁶⁶ Avec $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaI aucune réaction n'a été observée : Marcantoni, E.; Nobili, F.; Bartoli, G.; Bosco, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4183-4184.

Pour d'autres méthodes compatibles *a priori* mais non testées :

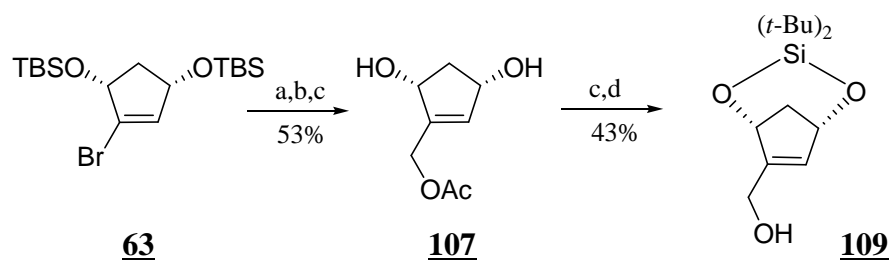
Thiourée : Bhattacharjya, A.; Mayundar, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5682-5685.

TMSCl, NaI : Olah, G. A.; Husain, A.; Singh, B. P.; Mehrotra, A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3667-3672.

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: Sen, S. E.; Roach, S.; Boggs, I. K.; Ewing, G.; Magrath, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6684-6686.

Evans, D. A.; Ng, H. P.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11446-11459.

La dernière option envisagée, certes encore moins directe, a consisté à effectuer le piégeage de l'anion lithié obtenu après ajout de *t*-BuLi avec le formaldéhyde gazeux²⁶⁷ pour conduire à l'alcool primaire **105**. Les rendements de cette réaction délicate à mettre en œuvre²⁶⁸ ont pu être notablement améliorés en optimisant la technique de dépolymérisation thermique du paraformaldéhyde pour atteindre 76% sur une échelle de 7 g. L'alcool **105** est ensuite protégé avec un groupement acétate (78%, **106**) et une séquence similaire de protection-déprotection conduit au silylène (**108**) correspondant (47%, 2 étapes). L'alcool primaire est alors libéré en présence de K₂CO₃ dans le MeOH (82%, **109**).



Conditions et réactifs : (a) *t*-BuLi, formaldéhyde (g), THF, -78°C, 76%; (b) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 78%; (c) TBAF.3H₂O, TA, THF, 89%; (c) (*t*-Bu)₂Si(OTf)₂, 2,6-lut., 0°C, 53%; (d) K₂CO₃, MeOH, 82%.

Schéma 168 : Stratégie alternative utilisant le formaldéhyde (g)

L'étape suivante d'oxydation de l'alcool s'est révélée délicate à mettre en œuvre.

En présence du réactif de Dess-Martin dans un milieu tamponné par NaHCO₃, la réaction d'oxydation est propre mais c'est lors du traitement (dilution au pentane et filtration sur celite) qu'une ouverture du silylène est à nouveau constatée. C'est sans doute l'acide acétique résiduel, après filtration de l'excès de base, qui en est à l'origine.

En présence de pyridine, la réaction s'avère plus lente et une décomposition est observée lors du traitement (Schéma 169).

²⁶⁷ Schwartz, J.; Lootz, M. J.; Kosugi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1333-1340.

Rodriguez, L.; Lu, N.; Yang, N. L. *Synlett* **1990**, 227-228.

Pour un exemple récent d'utilisation de formaldéhyde anhydre : Judd, T. C.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2825-2830.

²⁶⁸ Le dépolymérisation thermique du paraformaldéhyde est effectuée à haute température (180°C). Il est difficile d'obtenir un bullage satisfaisant du gaz libéré dans la solution tant les tuyaux utilisés ont tendance à rapidement se boucher suite à la polymérisation rapide du formaldéhyde. C'est finalement en utilisant le pistolet chauffant (et non un bain d'huile à 180°C entraînant une dépolymérisation trop rapide) avec un tuyau d'un diamètre conséquent (10 mm), introduit dans un septum au moyen d'un tube en verre de même section, que les meilleurs rendements ont pu être obtenus. Il reste ensuite à nettoyer la verrerie utilisée, ce qui n'est pas une mince affaire non plus !

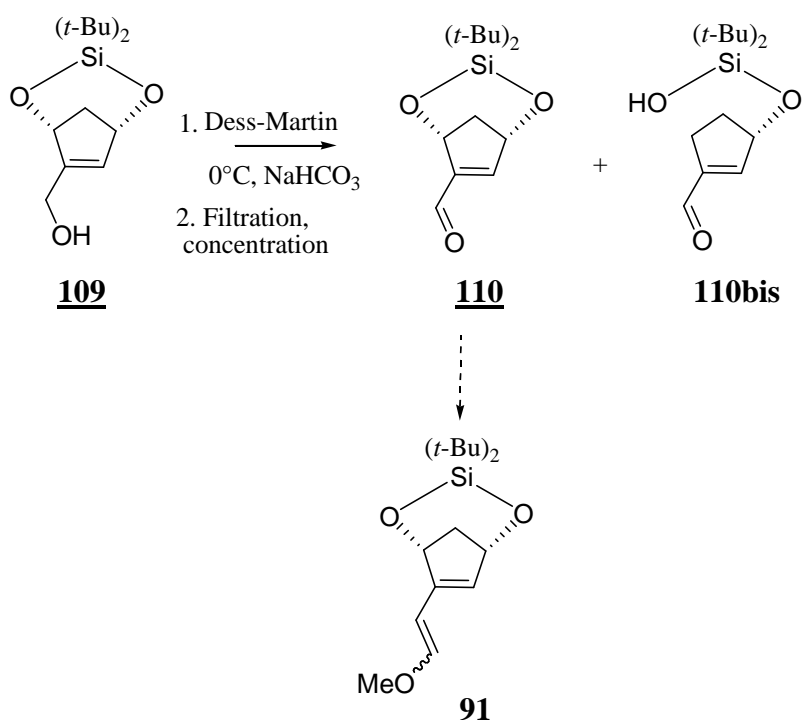


Schéma 169 : Instabilité de l'aldéhyde **110** lors du traitement

Enfin, avec un réactif plus doux comme TPAP/NMO, l'oxydation est lente.²⁶⁹ Finalement, nous avons donc songé à engager directement le produit ainsi obtenu dans l'étape suivante de réaction de Wittig en concentrant (de moitié) à froid le mélange réactionnel. A 0°C , température habituellement retenue pour réaliser ces réactions, la dégradation est totale. A plus basse température (-78°C), aucune réaction n'est observée et lorsque la température du milieu réactionnel augmente lentement, seul un début d'ouverture du silylène de départ est constaté.

Après ces diverses tentatives infructueuses, l'extrême instabilité de l'aldéhyde **110** intermédiaire est problématique. Un travail supplémentaire serait donc nécessaire pour parvenir à préparer éventuellement le diène activé **91** protégé par un groupement silylène. C'est un préalable au test de la réaction de Diels-Alder suivante pour laquelle l'issue est également incertain du fait de la fragilité probable du diène de départ.

²⁶⁹ Une optimisation des conditions de solvant (mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$) n'a pas été réalisée.

E. Rôle du Brome

Après avoir étudié séparément le rôle du groupement OMe, il reste à considérer celui du Br. Nous avons voulu étudier son effet indépendamment du pont, présent au niveau du diénophile **61**. La 2-cyclopenténone bromée a alors été préparée dans ce but.²⁷⁰

1. En présence du diène **66**

Contrairement à la réaction réalisée en présence d'un système ponté, celle-ci est plus lente et la dégradation du diène est importante. Deux produits sont formés; l'adduit effectivement attendu **111** ainsi qu'un produit d'aromatisation **112** en quantité variable.²⁷¹

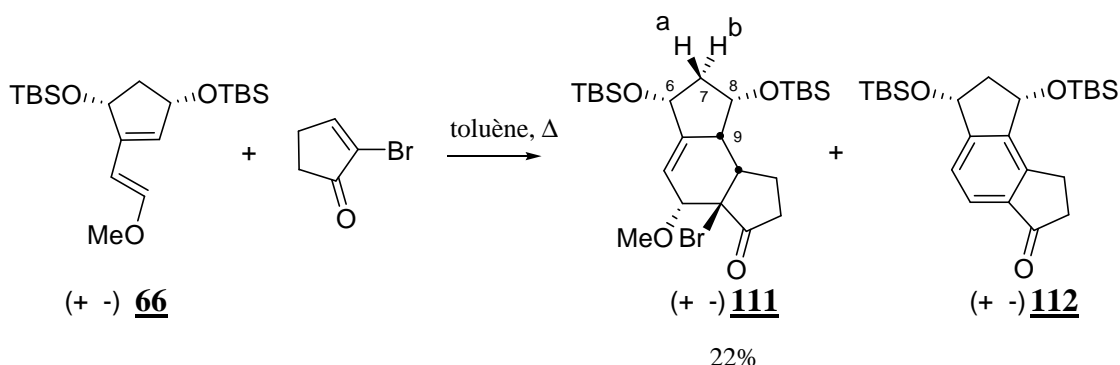


Schéma 170 : Réaction entre le diène activé **66 et la cyclopenténone bromée**

Nous n'avons pas été en mesure d'empêcher sa formation en effectuant un dégazage préalable du milieu réactionnel. Les rendements obtenus n'ont d'ailleurs pas pu être augmentés en utilisant un excès de diénophile²⁷² (1.5 équiv.). Ceux-ci semblent être limités par la dégradation du diène de départ dans les conditions de la réaction pour laquelle, en présence d'un diénophile, moins réactif semble-t-il, un chauffage prolongé dans le toluène est néanmoins nécessaire pour observer une réaction. 70% de la cyclopenténone bromée sont d'ailleurs récupérés. Le cycloadduit isolé résulte d'une attaque du diénophile en *syn* des OTBS comme le suggère l'existence d'un effet nOe entre H-9 et H-a.

²⁷⁰ L'absence du pont simplifie dans le même temps l'interprétation des spectres RMN.

²⁷¹ La remarque formulée précédemment pour cette aromatisation s'applique également dans ce cas.

²⁷² Un essai avec un large excès de diénophile (5 équiv) n'a pas cependant été effectué.

Comme dans le cas du système ponté, les deux protons au pied des fonctions hydroxyles ont le même déplacement chimique, ce qui laisse envisager une structure similaire à celle obtenue avec le diénophile **61**.

Afin de confirmer ces hypothèses, l'adduit **111** a été réduit par le borohydrure de sodium dans l'éthanol pour conduire à deux alcools diastéréomériques (**113** et **114**) dans un rapport 2.4/1, qui ont pu être séparés (Schéma 171).

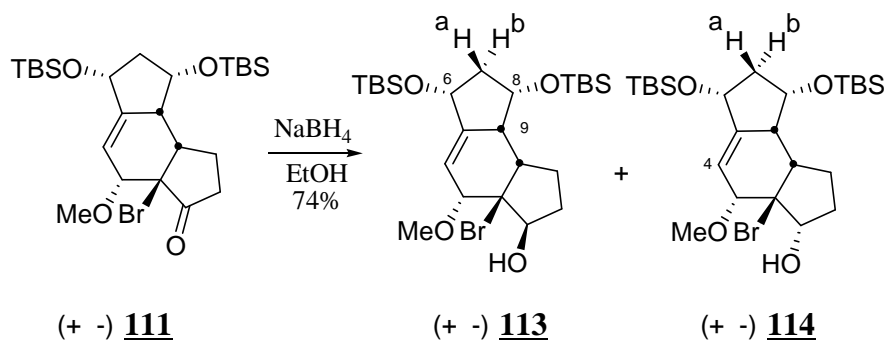


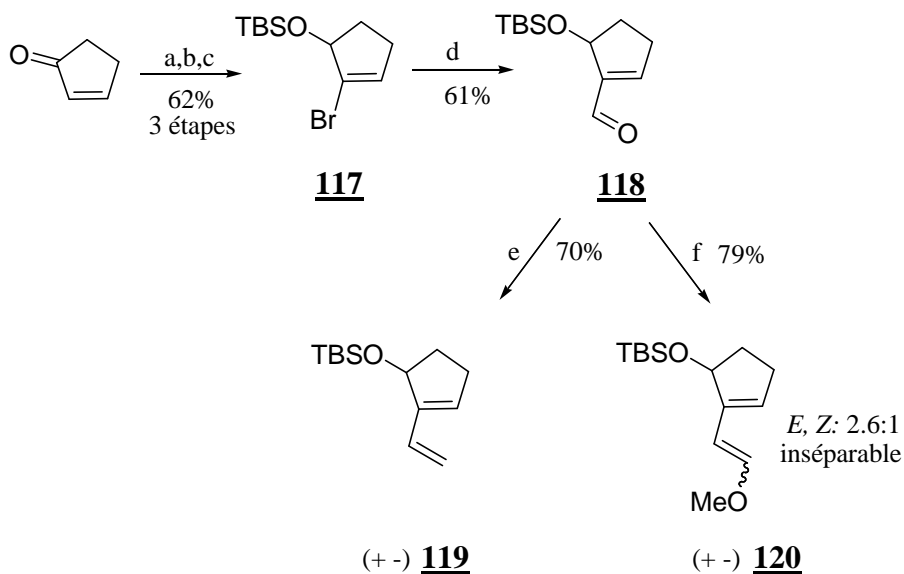
Schéma 171 : Réduction de l'adduit **111 pour détermination de sa structure**

Pour l'un d'entre eux seulement, la différence de déplacement chimique des deux protons (H-6 et H-8) au pied des OTBS rend possible l'observation des effets nOe caractéristiques d'un produit résultant d'une attaque en *syn* des OTBS. Si la configuration des deux diastéréoisomères au niveau de l'alcool n'a pas pu être déterminée,²⁷³ l'étude de ces deux composés a permis en revanche de déterminer la structure du cycloadduit dont ils sont issus.

2. Synthèse d'un composé modèle

Un diène modèle simple (**120**), obtenu en omettant l'un des deux substituants allyliques a été synthétisé rapidement et en grande quantité selon une séquence identique à celle envisagée pour la synthèse du diène **66** (Schéma 172).

²⁷³ Les effets nOe observés à ce niveau ne permettent pas de discriminer réellement l'une ou l'autre des deux structures.



Conditions et réactifs : (a) Br_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 91%; (b) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH , 0°C , 75%; (c) TBSCl , Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 , 91%; (d) $t\text{-BuLi}$, DMF , THF , -78°C , 61%; (e) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF , 0°C , 70%; (f) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMe}$, $t\text{-BuOK}$, THF , 0°C , 79%.

Schéma 172 : Synthèse du diène simplifié 120

Contrairement à ce qui avait été observé en présence de deux groupements OTBS, les diènes *E* et *Z* obtenus ne sont pas séparables. Dans ce cas, dans les conditions de Diels-Alder, le régioisomère majoritaire (121) obtenu avec un rendement de 15% est celui résultant d'une attaque du diène en *syn* des OTBS (Schéma 173).

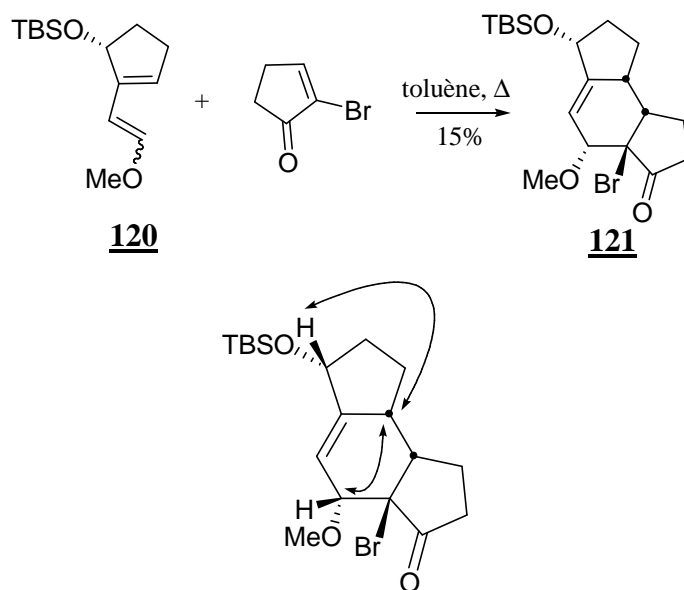


Schéma 173 : Synthèse de l'adduit 121 et effets nOe caractéristiques Calibration des expériences RMN 2D

La structure de l'adduit majoritaire obtenu a été démontrée rapidement grâce à l'observation d'effets nOe caractéristiques (Schéma 173). C'est cette expérience sur un composé modèle qui nous a historiquement permis de mettre en évidence de tels effets caractéristiques. A partir de ce résultat, les travaux d'optimisation des temps de mélange et force des gradients de champ pour les expériences nOe ont pu être menés pour permettre la mise au point en routine de ces séquences d'irradiation.²⁷⁴

Le faible rendement observé pour cette cycloaddition s'explique par l'instabilité thermique du diène **120** dans la mesure où l'essentiel (rendement exact non calculé) de la cyclopenténone bromée est récupérée. Celui-ci tend en effet à s'isomériser²⁷⁵ dans les conditions de la réaction pour donner un diène non réactif (Schéma 174).

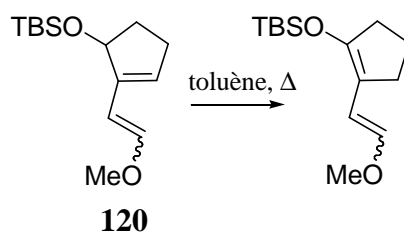


Schéma 174 : Structure possible du produit d'isomérisation du diène **120**

Comme dans le cas du diène **66** (avec les deux substituants OTBS), il n'a pas été possible d'améliorer ce rendement en utilisant un excès de diénophile. Un second cycloadduit diastéréoisomère minotaire (5-10% du produit majoritaire obtenu), inséparable sur gel de silice, est aussi observé. Il est difficile ici de savoir si ce diastéréoisomère provient d'une attaque en *anti*²⁷⁶ ou bien si celui-ci résulte de la cycloaddition de l'isomère *Z* avant isomérisation en diène *E*.

L'absence d'influence du système ponté et le rôle déterminant de l'atome de brome a été ainsi mis en évidence. Ces résultats ne permettent en toute rigueur que de définir une tendance dans la mesure où une quantité non négligeable de produit aromatisé est obtenue (provenant du seul adduit résultant d'une attaque en *syn* ou bien des deux adduits *syn/anti* possibles).

²⁷⁴ cf note 250.

²⁷⁵ Cette réaction secondaire n'avait pas été observée dans le cas du diène **66** portant deux substituants allyliques. L'origine de cette isomérisation n'est pas connue : thermique ou liée à la présence d'une impureté résiduelle comme l'oxyde de triphénylphosphine.

²⁷⁶ Ce qui reste envisageable compte tenu de l'absence d'un second substituant allylique pour accroître l'encombrement de l'une des deux faces du diène

Par analogie avec les observations précédentes, un faisceau cohérent d'informations a pu être cependant dégagé. Dans ce contexte, il semble raisonnable de penser que c'est le produit *syn* qui est majoritairement voire exclusivement formé lors de cette cycloaddition avant de se dégrader. Il reste cependant à confirmer une telle hypothèse en optimisant les conditions de réaction dans le but de limiter au maximum, si possible, la réaction parasite d'aromatisation.

Enfin, l'influence exclusive de l'atome de brome a été considérée.

3. Influence du seul atome de brome

a) Système de type cyclopenténone bromée

La réaction impliquant le diène non activé **56** et la cyclopenténone α -bromée conduit de la même façon que dans le cas du système ponté (Schéma 175), à deux régioisomères majoritaires. Le taux de conversion de cette réaction est cependant faible même après quatre jours au reflux du toluène. Il n'a pas été possible d'augmenter ce taux de conversion en réalisant cette réaction à plus haute température au reflux du xylène ou dans un tube scellé ; seule une dégradation des produits de départ est observée (Schéma 176).

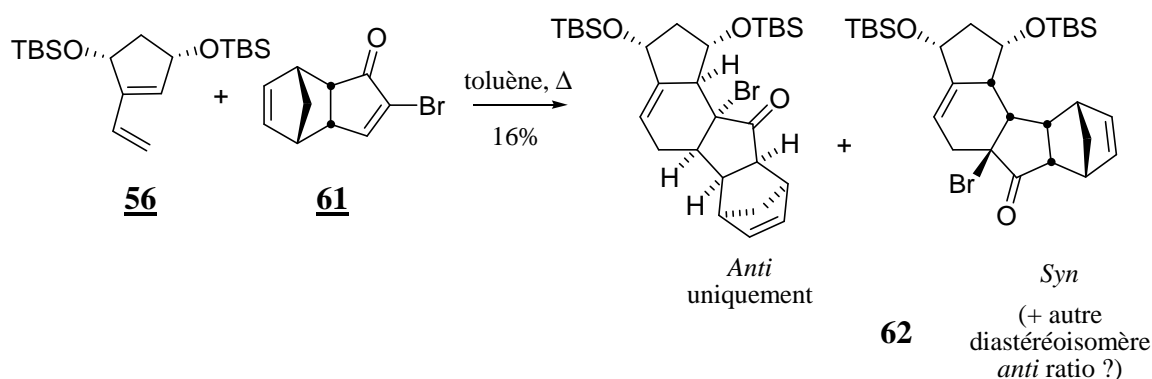


Schéma 175 : Diène **56** et système ponté **61**

Malgré ce faible rendement, deux adduits majoritaires **122** et **122bis** sont isolés (ratio non déterminé). Le premier est celui correspondant à une attaque exclusivement en *anti*²⁷⁷ des OTBS (Schéma 176, Schéma 177) comme c'est le cas avec les diénophiles cycliques activés : *N*-phénylmaléimide et anhydride maléique.

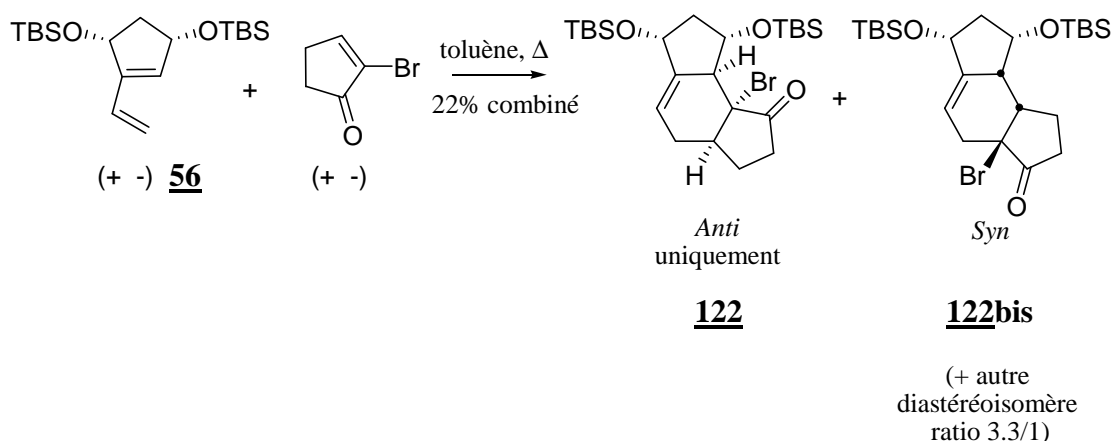


Schéma 176 : Diène modèle **56** et cyclopenténone bromée

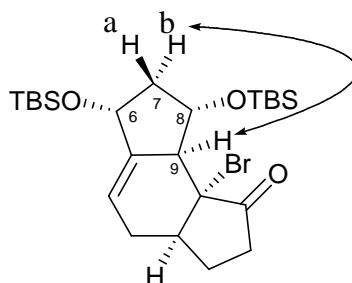


Schéma 177 : Effets nOe caractéristiques du régioisomère bromé **122**

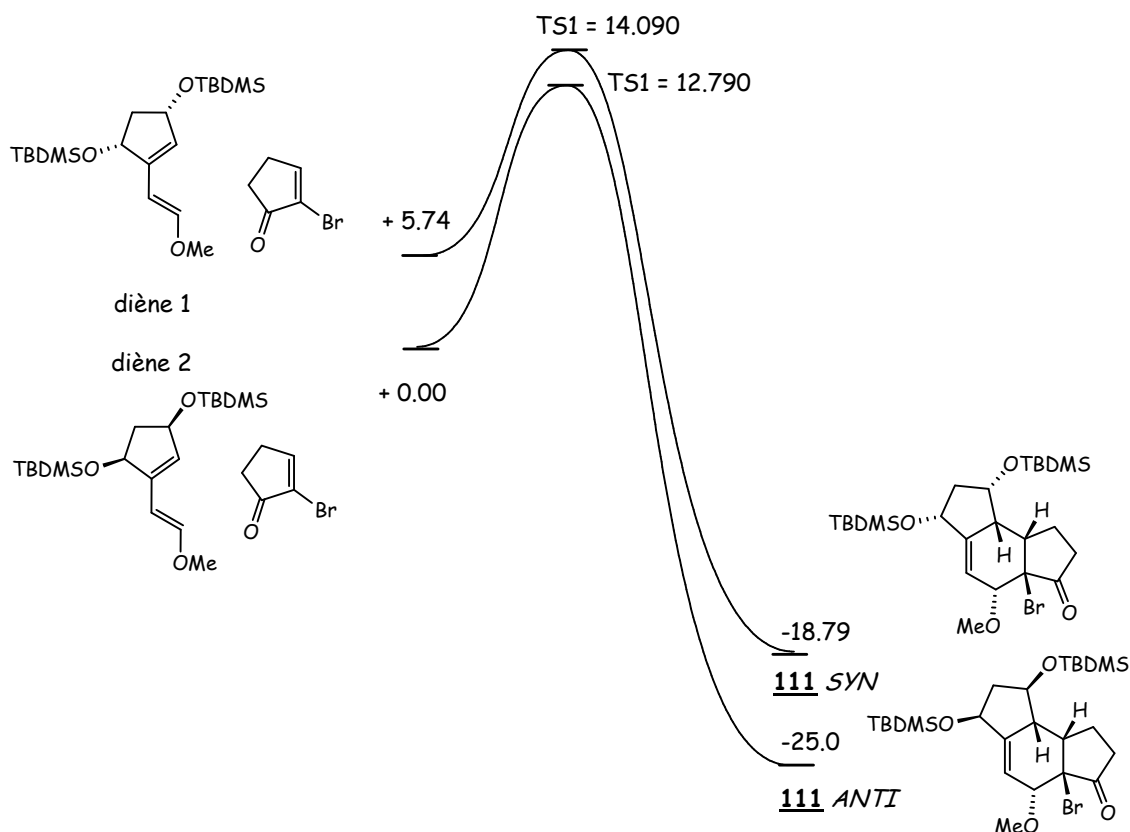
Le second régioisomère **122bis** est obtenu en mélange avec un autre diastéréoisomère minoritaire (ratio : 3.3/1). La structure de ces derniers n'a pas été déterminée avec certitude. Il semble que ce produit majoritaire **122bis** corresponde vraisemblablement²⁷⁸ à une attaque en *syn* des OTBS, le sous-produit minoritaire résultant d'une attaque en *anti*. Ces conclusions doivent être encore cependant confirmées par des expériences complémentaires.

²⁷⁷ Un effet nOe est observé entre H-9 et H-b, aucun entre H-9 et H-6.

²⁷⁸ Par analogie (comparaison des spectres RMN) avec les précédents résultats obtenus : les déplacements chimiques des protons au pied des OTBS sont encore une fois confondus comme pour l'adduit **67**.

4. Calculs Ab Initio (P. Le Floch)

Un calcul ab initio (selon une méthode analogue à celle mise au point pour l'adduit **87**) a été réalisé par le Dr. Pascal Le Floch sur le modèle avec le diène **66** et la 2-cyclopenténone bromée pour conduire à l'adduit **111**. Celui-ci a nécessité de nombreux efforts d'optimisation et un temps de calcul très important, encore augmenté par la présence de l'atome de brome (Schéma 178).



1HF : 627.5095 kcal/mol.

Dérivé bromé départ : E(RB+HF-LYP) = -2840.45266940

Diène 1 départ : E(RB+HF-LYP) = -1590.93757388

Diène 2 départ : E(RB+HF-LYP) = -1590.94672174

111 Syn formé : E(RB+HF-LYP) = -4431.42932879

111 Anti formé : E(RB+HF-LYP) = -4431.44077214

TS1 :: E(RB+HF-LYP) = -4431.37693653

TS2 :: E(RB+HF-LYP) = -4431.37900874

Diène 1 + dérive bromé = -4431.39024328 (+5.740 kcal/mol)

Produit d'arrivée **111 Syn** : -4431.42932879 (-18.786 kcal/mol)

TS1 : -4431.37693653 (+14.090 kcal/mol)

Diène 2 + dérive bromé = -4431.39939114 (0 kcal/mol)

Produit d'arrivée **111 Anti** : -4431.44077214 (-25 kcal/mol)

TS2 : -4431.37900874 (+12.790 kcal/mol)

Schéma 178 : Résultats des calculs des états de transition (TS) par P. Le Floch

Dans ce cas, c'est l'adduit *anti* (Etat de transition Schéma 179, page suivante) qui est favorisé tant sur le plan cinétique que thermodynamique par rapport à l'adduit *syn* (Etat de transition, Schéma 180, page suivante) ce qui ne va pas dans le sens du résultat expérimental.

Cependant, on a vu dans cet exemple, que si le produit *syn* est bien le seul isolé, une quantité importante de produit d'aromatisation est obtenue. A ce stade, il est difficile de dire si le produit *anti*, favorisé d'après le calcul, est plus prompt à s'aromatiser. Il serait alors intéressant de réaliser un calcul semblable pour la réaction conduisant au système ponté **67** pour lequel un seul adduit *syn* est obtenu avec un rendement de 72%. La limitation est ici d'ordre technique à l'heure actuelle dans la mesure où les temps de calcul seraient extrêmement longs et l'optimisation délicate. Pour ce dernier exemple, près de trois mois de calcul à temps complet sont déjà nécessaires pour obtenir un premier résultat qu'il convient par la suite d'affiner et d'optimiser pour obtenir le résultat définitif présenté ci-dessus.

Les raisons de cette divergence entre la théorie et l'expérience sont encore inconnues même si l'exemple choisi, compte tenu de la réaction d'aromatisation, ne constitue qu'une première étape. La réponse pourrait venir du calcul complet effectué sur le système ponté sans doute avec un équipement informatique plus puissant ou bien dans le cadre d'une collaboration.

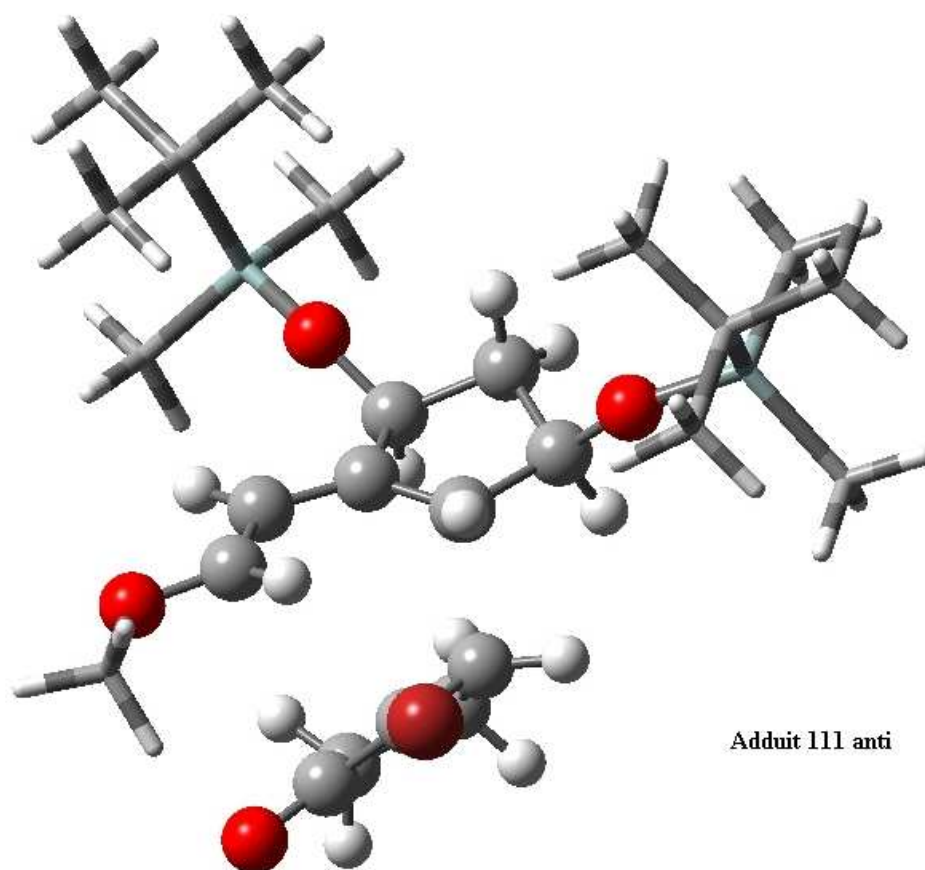


Schéma 179 : Etat de transition calculé pour l'adduit 111 *anti*

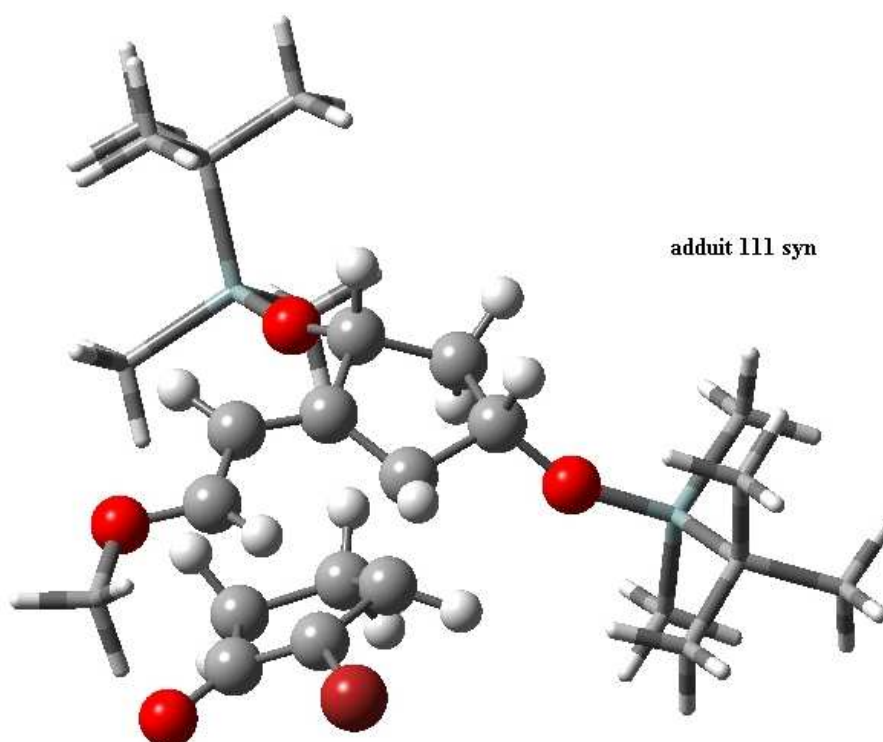


Schéma 180 : Etat de transition calculé pour l'adduit 111 *syn*

De cette étude qualitative rendue délicate par la faible réactivité des deux partenaires de la cycloaddition se dégage néanmoins le rôle essentiel du brome. En effet, sans groupe donneur sur le diène, une inversion de la sélectivité faciale observée jusqu'ici est constatée et ce en fonction du régioisomère formé. Ceci souligne la singularité des interactions intervenant dans chacun des états de transition conduisant tantôt à l'adduit *syn*, tantôt à l'adduit *anti*.

a) Effet des hautes pressions

Avec la cyclopenténone bromée moins réactive que le diénophile ponté **61**, les conditions thermiques ne permettent pas d'atteindre une bonne conversion. C'est pourquoi, nous avons envisagé en collaboration avec J. Maddaluno et I. Chataigner à l'Université de Rouen²⁷⁹ d'étudier l'influence des hautes pressions sur ce type de cycloadditions intermoléculaires pour lesquelles les volumes d'activation et de réaction sont nettement négatifs.²⁸⁰

Après 48 h à 11 puis à 15 kbar, à 40°C dans le THF,²⁸¹ les produits de départ demeurent intacts (Schéma 181).

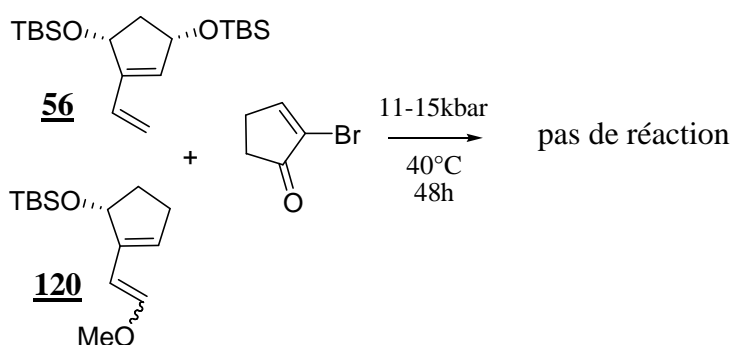


Schéma 181 : Essais de cycloaddition hyperbare (I. Chataigner)

Aux échelles testées, les hautes pressions n'ont donc pas d'influence sensible sur ces réactions. Seul un chauffage prolongé dans le toluène fournit assez d'énergie pour franchir la barrière d'activation de cette réaction.

²⁷⁹ UMR CNRS 6014, IRCOF, Laboratoire des fonctions azotées et oxygénées complexes, Université de Rouen, Mont Saint-Aignan.

²⁸⁰ -25/-45 cm⁻¹.mol⁻¹.

²⁸¹ Le toluène, utilisé jusqu'à présent, n'est pas compatible dans les conditions de haute pression (solidification). Le dichlorométhane ayant été écarté compte tenu de sa faible acidité à haute pression susceptible d'hydrolyser le diène **120** ou de déprotéger les OTBS, c'est le THF qui a été privilégié.

Des pressions plus importantes (de l'ordre de 20 kbar par exemple) seraient peut-être nécessaires mais nous ne disposons pas du matériel adapté pour effectuer de tels essais.

b) En présence de Br-*N*-phénylmaléimide

Récemment, toujours dans le but d'étudier le rôle du brome, il a été envisagé de réaliser cette cycloaddition en présence du Br-*N*-phénylmaléimide. En effet, jusqu'à présent, les résultats obtenus avec le brome ne concernaient qu'un système de type cyclopenténone alors qu'Overman avait utilisé le *N*-phénylmaléimide.

La synthèse de ce nouveau diénophile est réalisée en deux étapes²⁸² après bromation du *N*-phénylmaléimide et élimination du composé dibromé obtenu en présence de triéthylamine²⁸³ (Schéma 182).

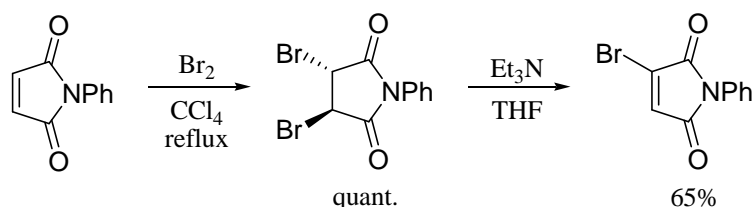


Schéma 182 : Synthèse du Br-*N*-phénylmaléimide

Ainsi, afin de comparer directement les résultats obtenus, le diène **56** et le Br-*N*-phénylmaléimide ont été mis en réaction au reflux du toluène. Deux produits régioisomères²⁸⁴ **123** et **124** sont alors obtenus avec un rendement global de 74% (Schéma 183).

²⁸² Sahoo, M. J.; Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Synthesis* **2003**, 346-349.

²⁸³ La procédure décrite par Tour (bromation dans l'acide acétique suivie d'une élimination) n'a pas pu être reproduite : Choi, D. S.; Huang, S.; Huang, M.; Barnard, T. S.; Adams, R. D.; Seminario, J. M.; Tour, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2646-2655.

²⁸⁴ La structure de ces produits a été déterminée par RMN (COSY, HSQC, nOe).

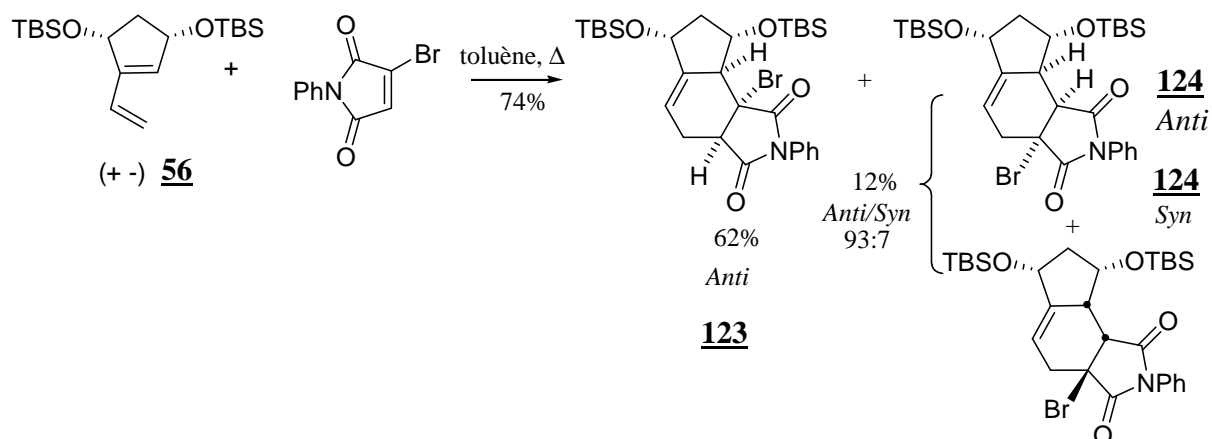


Schéma 183 : Diène 56 et Br-N-phénylmaléimide

Une forte régiosélectivité (~5:1) en faveur de l'adduit 123 est observée, lui-même résultant d'une attaque en *anti* du diénophile, selon un résultat analogue, pour ce régioisomère, avec ce qui avait été observé dans le cas des systèmes de type cyclopenténone bromée. En revanche, pour le second régioisomère 124, deux cycloadduits *anti* et *syn* sont obtenus avec une forte préférence (93:7) en faveur de l'adduit *anti*. Ces trois adduits ont pu être complètement caractérisés. Le Schéma 184 présente une juxtaposition de leurs spectres ^1H .

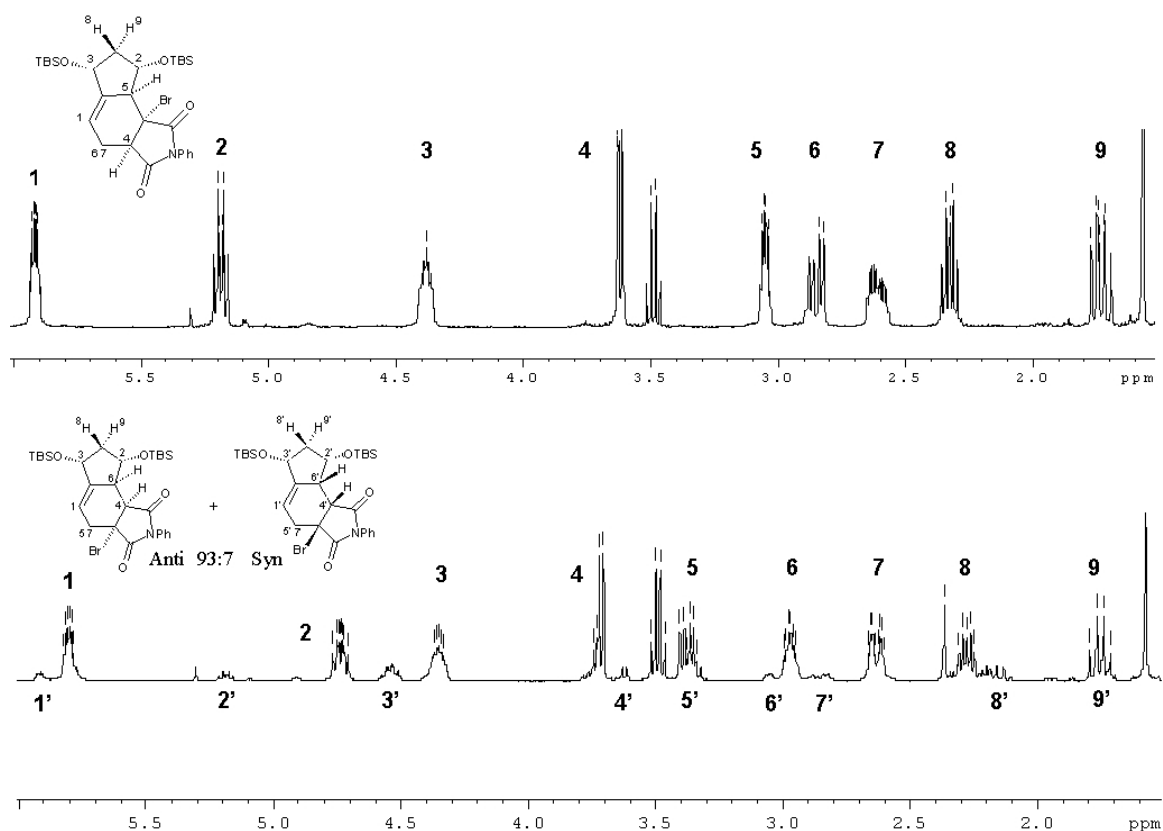


Schéma 184 : Spectres RMN des diènes 123, 124 *Anti* et 124 *Syn*

Un essai réalisé dans le THF conduit à un rapport identique de 4.7/1 pour les deux régioisomères.

Ce résultat démontre l'influence intrinsèque de l'atome de brome puisque c'est la première fois, avec ce type de diénophiles doublement activés, qu'un adduit *syn* est identifié.

Lorsque le diène **97** portant un groupe silylène est mis en réaction, un résultat similaire est obtenu avec un rendement de 51%²⁸⁵ (Schéma 185).

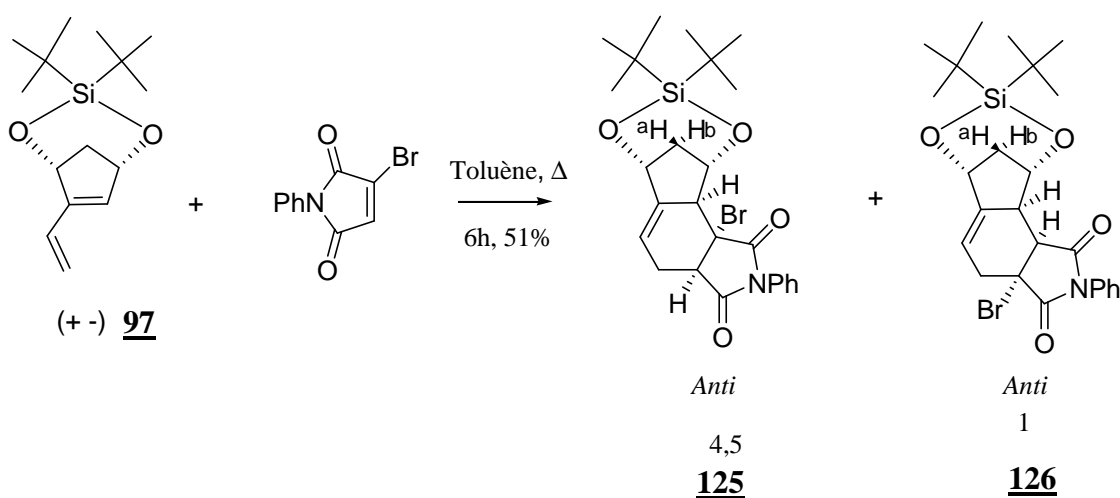


Schéma 185 : Diène **97** et Br-*N*-phénylmaléimide

Dans ce cas, l'influence d'une augmentation de l'encombrement stérique n'est pas sensible. Le ratio des deux régioisomères **125** et **126** est presque identique à celui obtenu avec le diène **56**. Cette fois-ci, le diastéréoisomère *syn* observé précédemment de façon très minoritaire n'est pas visible dans le brut de la réaction.

Lorsque le diène activé **66** est mis en réaction, un seul type de régioisomère est obtenu (rendement global: 70%). Les adduits **127** *anti* et **128** *syn* sont alors formés dans un rapport (2.5-3:1).

²⁸⁵ Ce rendement de 51% est inférieur à la moyenne généralement constatée pour cette réaction (~75%). Ceci s'explique sans doute par la pureté moyenne du diène de départ, alors stocké au congélateur depuis près d'un an.

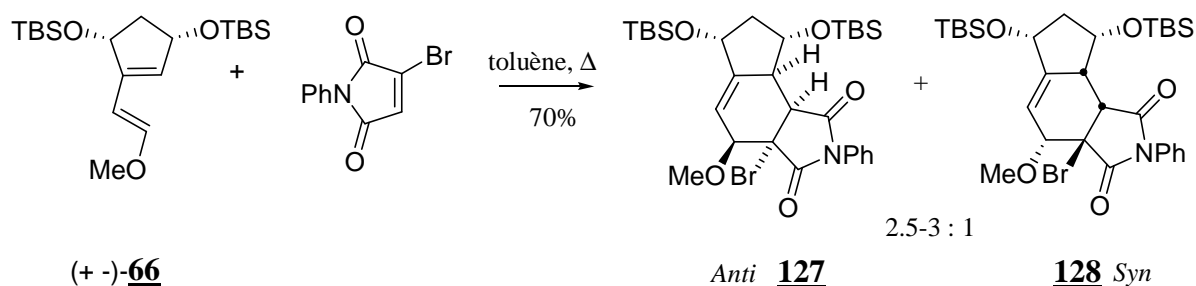


Schéma 186 : Diène activé et Br-N-phénylmaléimide

L'adduit *anti* (**127**) est ici formé avec une nette préférence par rapport à l'adduit *syn* (**128**). A nouveau, les deux adduits *anti* et *syn* peuvent être séparés. On retrouve ici un trait caractéristique des seuls composés *syn* déjà observés avec le système cyclopenténone selon lequel les protons au pied des fonctions OTBS présentent un déplacement chimique comparable. Le Schéma 187 montre que les différences de déplacements chimiques entre ces deux composés notamment pour les protons H-2, H-3, H-7 et H-8 sont caractéristiques (Schéma 187).

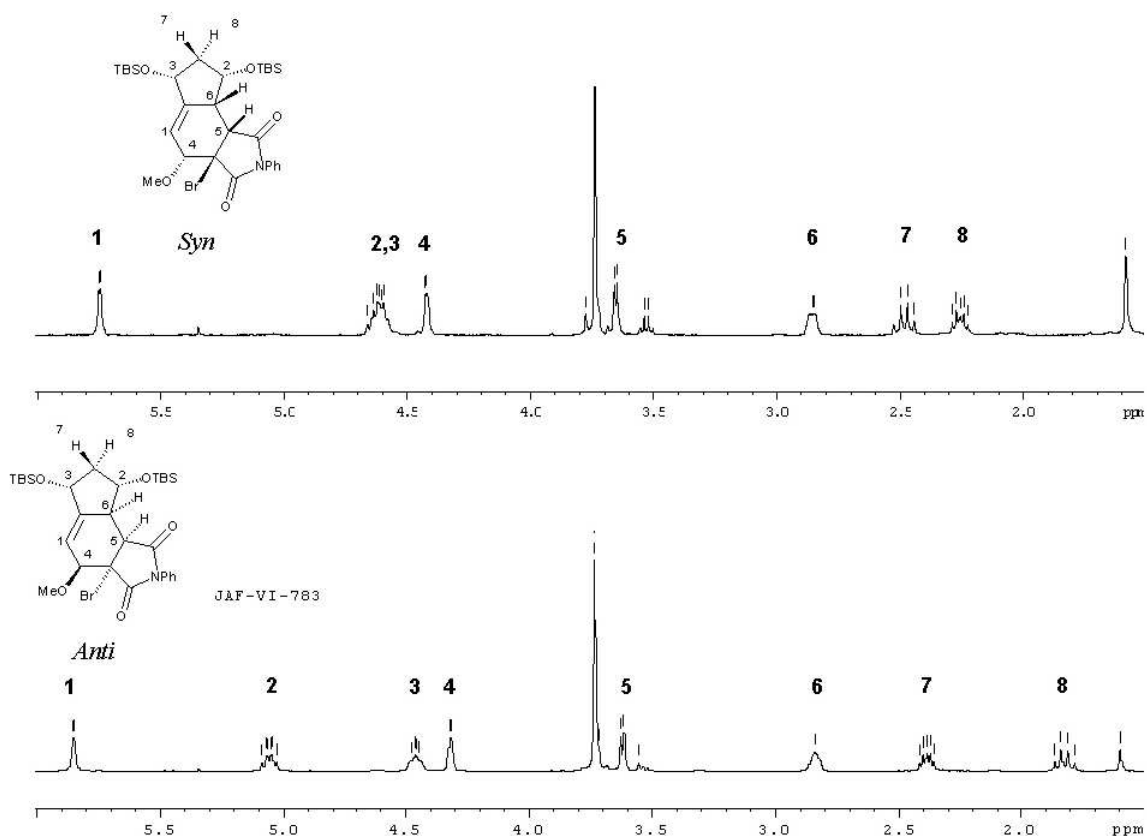


Schéma 187 : Spectres RMN des diènes **127 Anti** et **128 Syn**

Ce résultat expérimental avec le Br-*N*-phénylmaléimide est en accord avec le calcul théorique effectué sur la cyclopenténone bromée simple, celui-ci montrant que la formation du composé *anti* est la plus favorable.

Des résultats comparables sont obtenus lorsque les diènes protégés **76** et **79** par des groupements méthoxy ou benzyles sont mis en réaction avec le Br-*N*-phénylmaléimide. Dans ce cas, il n'y a pas d'influence notable des groupes protecteurs sur la stéréochimie de la cycloaddition.

Conclusion

Cette étude de la sélectivité faciale d'une réaction de Diels-Alder dans le cadre d'un projet de synthèse totale du FR182877 aura permis de mettre en évidence le rôle singulier, encore inconnu, d'un atome de brome comme élément à la fois activant et stéréorienteur.

Un schéma récapitulatif résume les principaux résultats obtenus à l'issue de cette étude (Schéma 188, page suivante).

L'explication d'une telle observation nécessite cependant la réalisation d'expériences complémentaires. D'autres groupes devraient être également considérés (comme un cyano, ester ou phosphonate par exemple) sur ce type de système afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués pour une éventuelle utilisation dans le contexte de la synthèse totale de produit naturel.

En l'absence d'éléments plus précis, ces observations soulignent l'importance de l'association brome-méthoxy dans l'issue de la cycloaddition. En l'absence du groupement méthoxy, la sélectivité faciale n'est plus totale et dépend du régioisomère formé. Ceci suggère que la sélectivité totale obtenue dans le cas du composé **67** (2OTBS) ne peut être expliquée en considérant indépendamment ces deux facteurs. Il semblerait au contraire que celle-ci résulte de la conjonction d'effets synergiques, de type stérique ou électronique, induits d'une part par le groupe OMe qui permet un contrôle de la régiosélectivité et d'autre part par l'atome de brome en interaction ou non avec les substituants allyliques présents sur le diène cyclique.

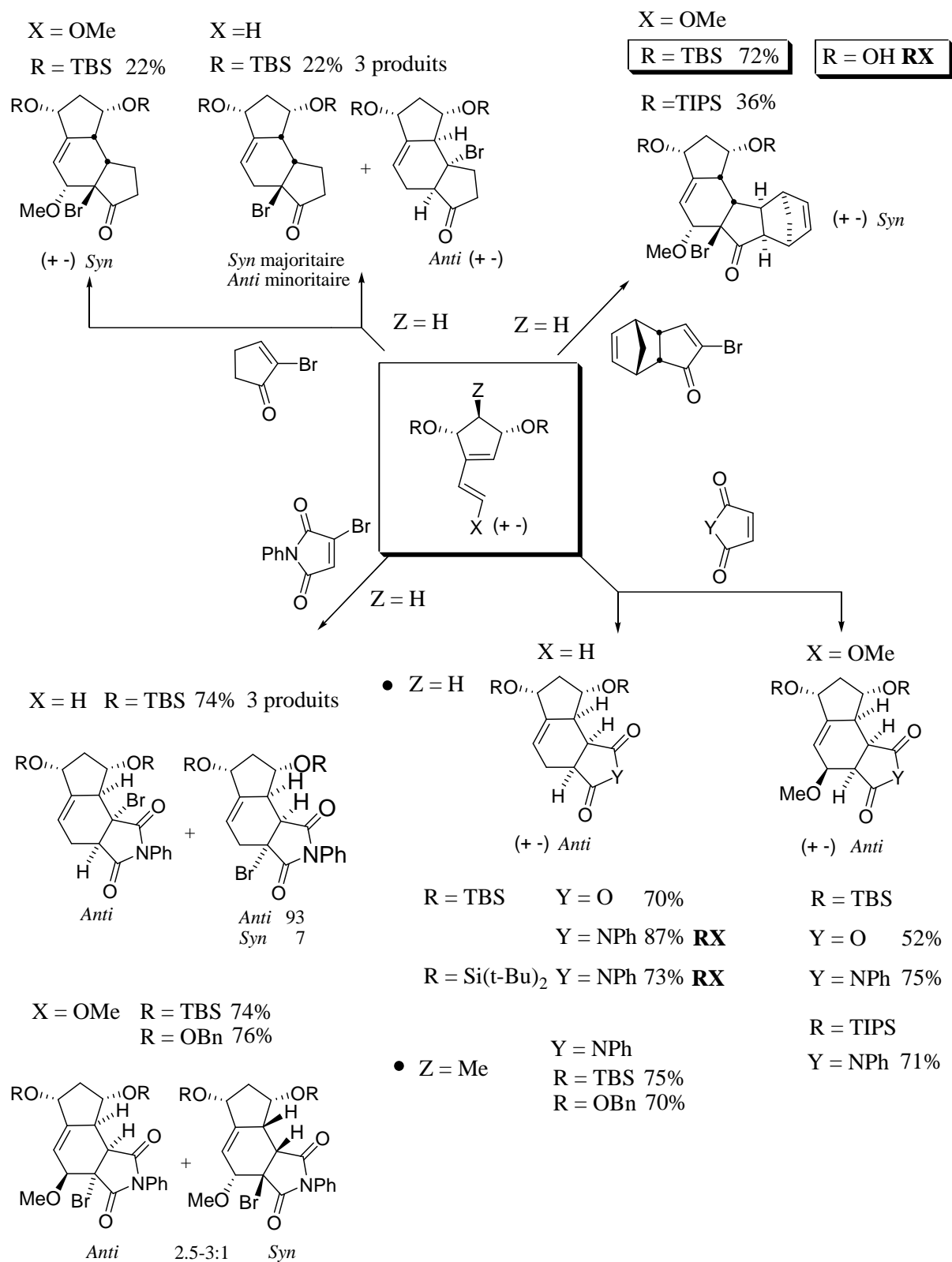
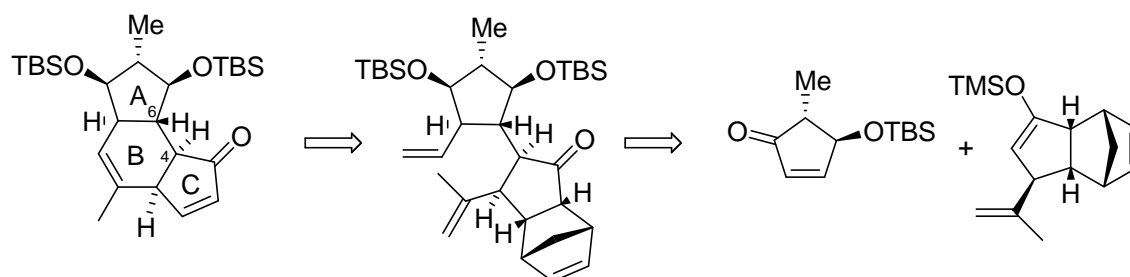


Schéma 188 : Résumé des principaux résultats obtenus

A l'issue de ce travail, il a été mis en évidence que seuls les produits de configuration *endo* sont obtenus contrairement à ce qui avait été initialement envisagé pour accéder au FR182877. Une seconde rétrosynthèse a donc été mise au point. C'est l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE V

Seconde rétrosynthèse du FR182877 : addition de Michael



Chapitre V : Seconde rétrosynthèse du FR182877 : addition de Michael

Introduction

Contrairement à nos attentes, au terme de l'étude précédente sur la réaction de Diels-Alder, seuls les adduits *endo* ont été obtenus, ce qui ne permet pas d'accéder à la configuration relative *trans* recherchée au niveau des centres C-4 et C-6 du tricycle ABC du FR182877.

I. Seconde rétrosynthèse du FR182877 : double addition de Michael

Dans ce contexte, une seconde rétrosynthèse a été envisagée avec le souci de mettre à profit les travaux précédemment effectués (Schéma 189).

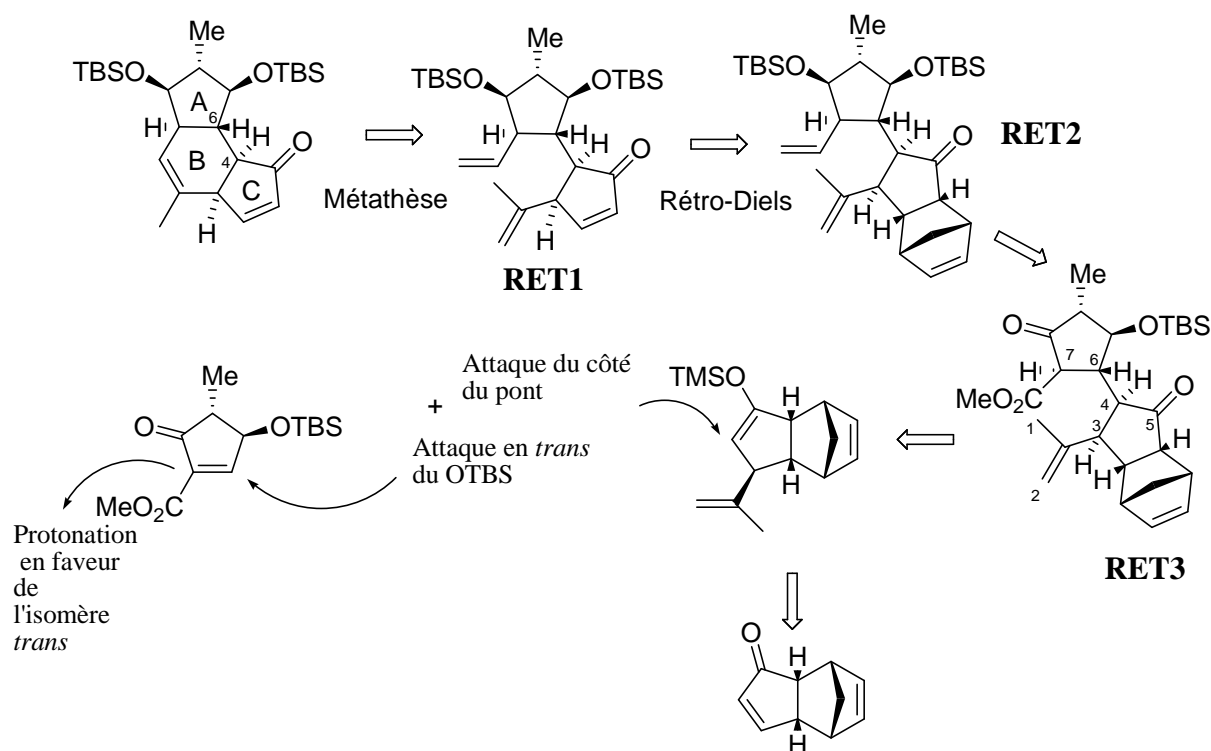


Schéma 189 : Seconde rétrosynthèse envisagée

Le cycle B serait fermé par une réaction de métathèse des oléfines, après réaction de rétro Diels-Alder et aménagements fonctionnels de **RET3**. Cet intermédiaire résulterait de l'addition conjuguée d'un énolate fonctionnalisé sur un dérivé substitué de cyclopenténone. La stéréochimie des centres C-3 et C-4 devrait être guidée par la structure tricyclique pontée de l'énolate. L'addition s'effectuerait du côté du pont, en *anti* du groupement OTBS, tandis que l'étape de reprotonation devrait conduire à l'isomère *trans*, plus stable thermodynamiquement par analogie avec les nombreux précédents relatifs aux prostaglandines.^{286,287}

Cette séquence pourrait être envisagée en une seule et même étape comprenant l'addition diastéréosélective du fragment isopropylidène, suivie du piégeage de l'énolate résultant par l'accepteur de Michael selon une stratégie convergente à trois composants.²⁸⁸ La structure des substrats utilisés permettrait donc de contrôler la stéréochimie de quatre centres asymétriques en une seule étape.

A. Rôle stéréorienteur d'un système tricyclique ponté

1. Précédents

Mehta²⁸⁹ a étudié la diastéréosélectivité de l'alkylation successive d'un système tricyclique analogue à celui envisagé dans la rétrosynthèse. En présence d'un groupe isopropyle en α , la sélectivité de la première alkylation est relativement faible (60:40). En revanche, lors de la seconde alkylation par l'iodure de méthyle, un seul produit, correspondant à une attaque exclusivement selon la face *exo*, est obtenu (Schéma 190).

²⁸⁶ Pour une revue sur la synthèse des prostaglandines :

Collins, P. W.; Djuric, S. W. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1533-1564.

Perlmutter, P. In *Conjugate Addition in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**.

Noyori, R. *Three Components Synthesis of Prostaglandins*, in *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, **1994**, Wiley, 298-322.

²⁸⁷ Pour un résumé récent des diverses approches envisagées pour la synthèse des prostaglandines : Arnold, L. A.; Naasz, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7244-7254.

²⁸⁸ Pour une revue : Noyori, R.; Suzuki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 847-876.

²⁸⁹ Mehta, G.; Umarye, J. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1063-1066.

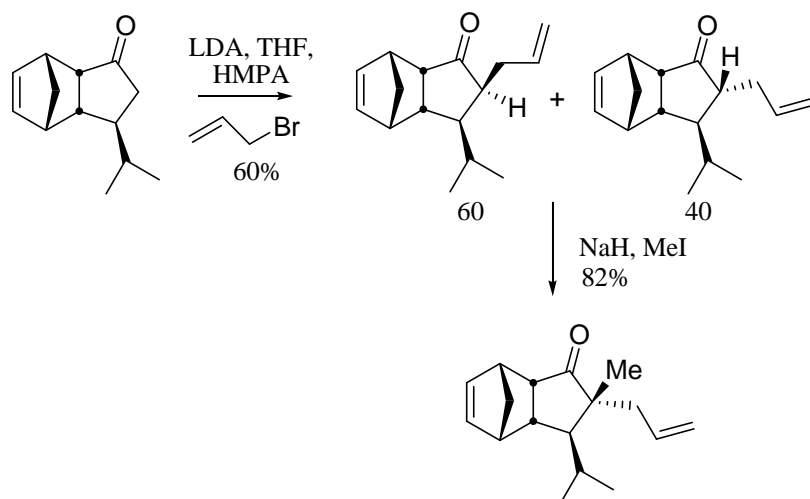


Schéma 190 : Alkylation du système tricyclique ponté par Mehta

Ogasawara²⁹⁰ observe également une addition exclusive selon la face *exo* sur un système analogue (Schéma 191).

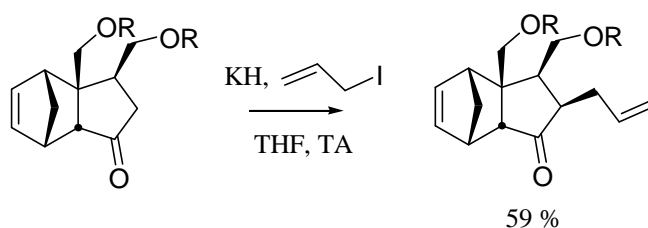


Schéma 191 : Alkylation d'un système ponté analogue par Ogasawara

Ces résultats montrent que la présence d'un pont permet d'exercer un double contrôle de la diastéréosélectivité lors de l'addition-1,4 et lors de l'alkylation. Nous avons envisagé dans ce contexte de tester cette approche dans le cadre inédit d'une double addition de Michael. Si toutefois la sélectivité n'était pas totale, une épimérisation du ou des centres concernés pourrait être envisagée.

²⁹⁰ Tanaka, H.; Kamitaibo, T.; Yoshida, N.; Sakagami, H.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 679-681.

2. Premiers essais d'addition conjuguée

L'introduction du groupe isopropylidène a tout d'abord été envisagée. L'utilisation de bromure d'isoprénylmagnésium et d'une quantité catalytique de CuI (10 mol%) conduit à un seul produit **129** résultant de l'addition-1,4 suivant la face *exo* la plus dégagée. Cette diastéréosélectivité totale est bien connue dans la littérature²⁹¹ (Schéma 192).

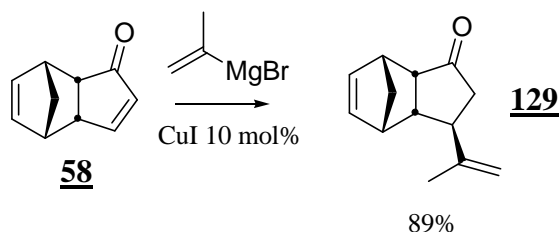


Schéma 192 : Synthèse diastéréosélective de la cétone **129**

La séquence en un pot d'addition-conjuguée suivie du piégeage de l'énolate résultant par un accepteur de Michael simple (de type acrylate de méthyle, 1-cyclopentényléthanone²⁹² et cyclopent-1-ènecarboxylate de méthyle²⁹³) a été ensuite envisagée mais sans succès. Seul le produit de simple addition-1,4 a pu être isolé. Un résultat identique a été obtenu lorsque cette séquence est envisagée en deux étapes avec le piégeage de l'énolate généré en présence de LDA par le même électrophile. Les essais portant sur une modification de la nature du cuprate utilisé, d'ordre supérieur ou non, avec divers additifs, n'ont pas été effectués²⁹⁴ (Schéma 193).

²⁹¹ Takano, S.; Inomata, K.; Sato, T.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **1989**, 271-272.

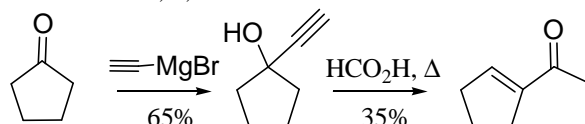
Grieco, P. A.; Abood, N. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 410-412.

Liu, Z.; Dong, H.; Chu, X. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12337-12348.

Ihara, M.; Makita, K.; Fujiwara, Y.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6416-6421.

Banwell, M.; Hockless, D.; Jarrott, B.; Kelly, B.; Knill, A.; Longmore, R.; Simpson, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3555-3558.

²⁹² Préparé en deux étapes par réarrangement de Rupe : Knölher, H. J.; Foitzik, N.; Goesmann, H.; Graf, R.; Jones, P. G.; Wanz, G. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 538-551 :



²⁹³ Pour un exemple en synthèse d'addition conjuguée avec cet accepteur : Wallace, G. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 450-454.

²⁹⁴ Pour un panorama exhaustif de la chimie des cuprates : Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, 41, 135-631.

Kozlowski, J. A. *Organocuprates in the Conjugate Addition Reaction*, In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Ed. Pergamon Press. Oxford, **1991**, Vol 4, p 169-198.

Pour des revues sur les additions conjuguées en version asymétrique :

Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771-806.

Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221-3236 et références citées.

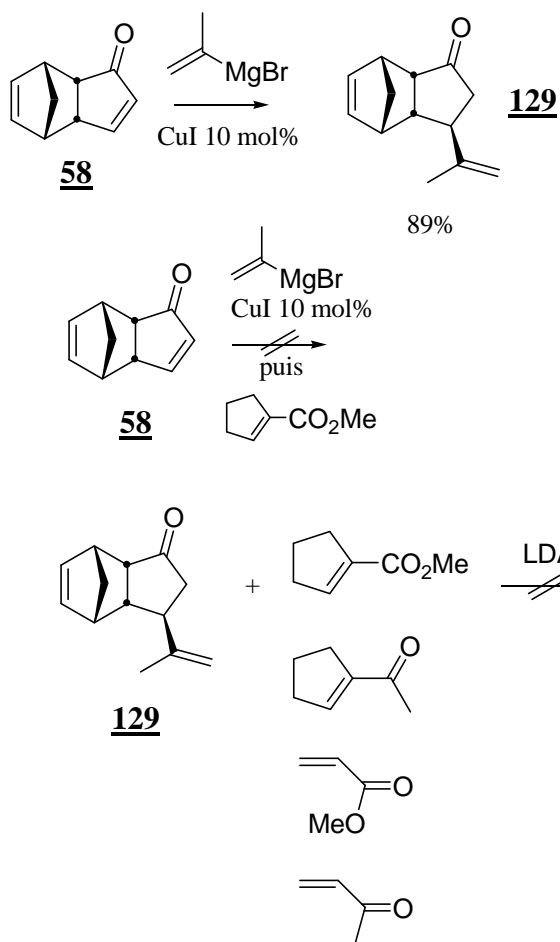


Schéma 193 : Tentative d'addition conjuguée

En revanche, en présence d'un électrophile comme le benzaldéhyde, le produit d'aldolisation-crotonisation correspondant est obtenu. Ceci suggère que l'anion est effectivement formé en présence de LDA. C'est plutôt l'accepteur de Michael utilisé qui n'est pas assez réactif pour observer un tel couplage (Schéma 194).

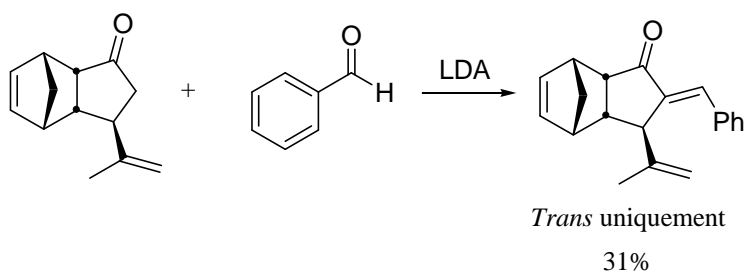


Schéma 194 : Essai de piégeage par le benzaldéhyde

B. Piégeage de l'énolate intermédiaire

Les travaux réalisés pour la synthèse convergente des prostaglandines²⁹⁵ selon une séquence d'addition conjuguée suivie d'une réaction d'alkylation de l'énolate ont montré l'intérêt de piéger l'énolate intermédiaire (par du TMSCl par exemple) avant de le réengager par la suite en réaction. Les rendements sont alors plus élevés que dans le cas de l'alkylation directe du fait de la faible réactivité de l'énolate intermédiaire dans les conditions de l'addition conjuguée²⁹⁶ (Schéma 195).

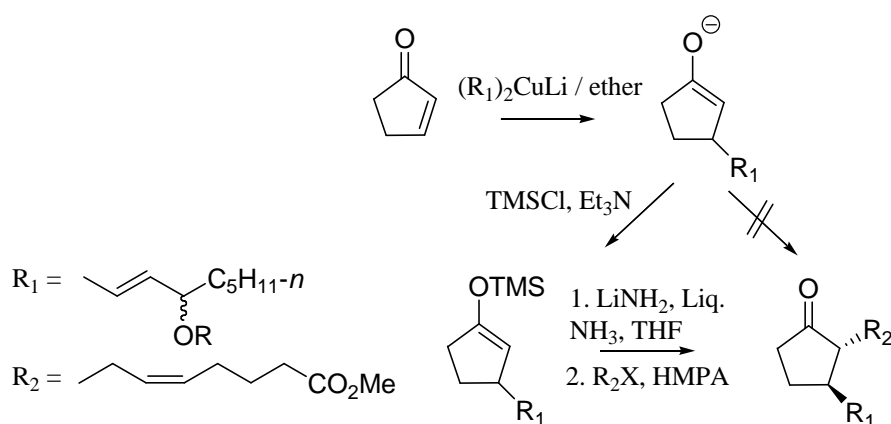


Schéma 195 : Passage par l'énolate suivi d'une alkylation

1. Une stratégie courante dans la synthèse des prostaglandines

Les énolates dérivés de la 4-hydroxycyclopent-2-énone sont connus pour leur tendance à une équilibration rapide due à un transfert de proton suivie d'une β -élimination plus rapide qu'une alkylation régiospécifique²⁹⁷ (Schéma 196).

²⁹⁵ Noyori, R.; Suzuki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 847-876.

²⁹⁶ Paterson, J. W.; Fried, J. H. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2506-2509.

Perlmutter, P. *In Conjugate Addition in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1992**.

Davis, R.; Untch, K. G. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3755-3759.

Pour une revue sur cette stratégie de piégeage de l'énolate : Taylor, R. K. *Synthesis* **1985**, 364-393.

²⁹⁷ Gooding, O. W.; Beard, C. C.; Cooper, G. F.; Jackson, D. Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3681-3686.

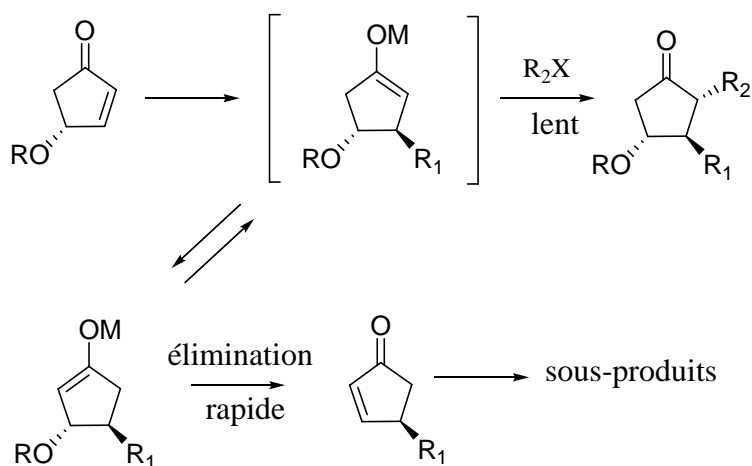


Schéma 196 : Equilibration des énolates de 4-hydroxycyclopenténones

C'est ce que Jung²⁹⁸ a encore récemment observé lors d'une telle séquence en un pot réalisée sur la 4-hydroxycyclopenténone protégée par un groupe OTBS (Schéma 197).

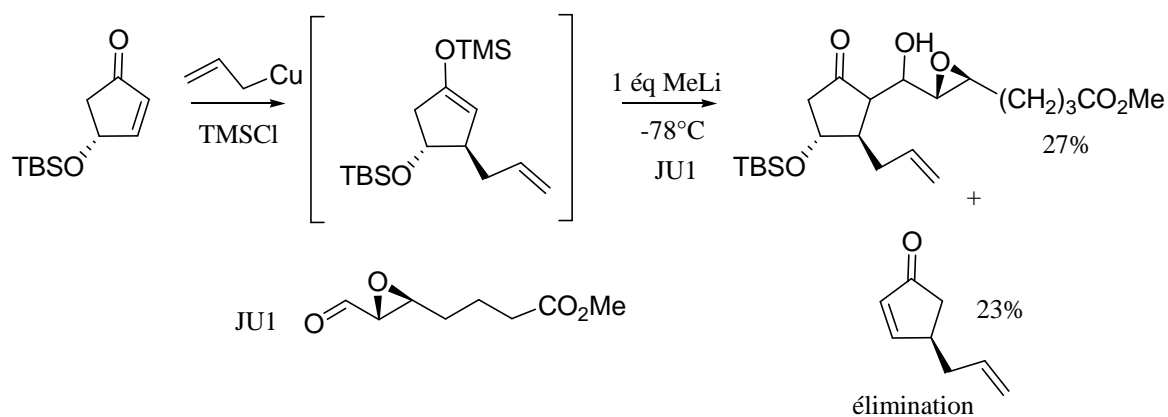


Schéma 197 : Elimination du OTBS observée par Jung

²⁹⁸ Jung, M. E.; Kers, A.; Subbanagounda, G.; Berliner, J. A. *Chem. Commun.* **2003**, 196-197.

2. Essais de couplage

Dans ce contexte, il a donc été rapidement envisagé de privilégier l'approche consistant à piéger l'énolate intermédiaire avant de l'engager à nouveau dans la réaction d'addition-conjuguée suivante. Nous nous sommes ici inspirés d'une stratégie mise en œuvre par Snider²⁹⁹ pour accéder aux éthers d'énols silylés intermédiaire **130** et **129bis** (Schéma 198).

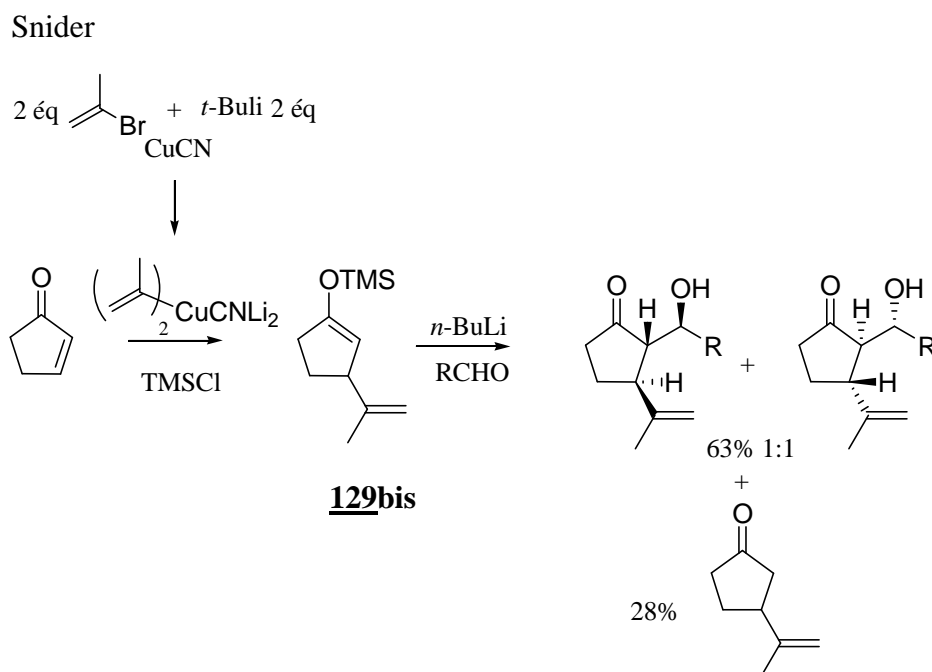


Schéma 198 : Synthèse et réactivité de l'éther d'énol **129bis** par Snider

La difficulté de cette réaction réside dans l'étape de purification de l'éther d'énol silylé. Stable lors du traitement aqueux, celui-ci s'hydrolyse très rapidement sur gel de silice. Une tentative de distillation n'a pas non plus abouti. L'usage de triéthylamine augmente la polarité de l'éluant qui n'est alors pas compatible avec la purification de ces dérivés au caractère particulièrement apolaire.³⁰⁰ C'est finalement en utilisant de la silice préalablement désactivée par NaHCO_3 que l'éther d'énol racémique **130** a été isolé avec un excellent rendement (96%) sans trace d'hydrolyse et ce sur une échelle pouvant aller jusqu'à 5 g. Après purification, aucune dégradation de cet éther d'énol, après un stockage prolongé au congélateur (~1 an) n'est observée (Schéma 199).

²⁹⁹ Snider, B. B.; Yang, K. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3615-3626.

³⁰⁰ $R_f = 0.15$ (éther de pétrole pur).

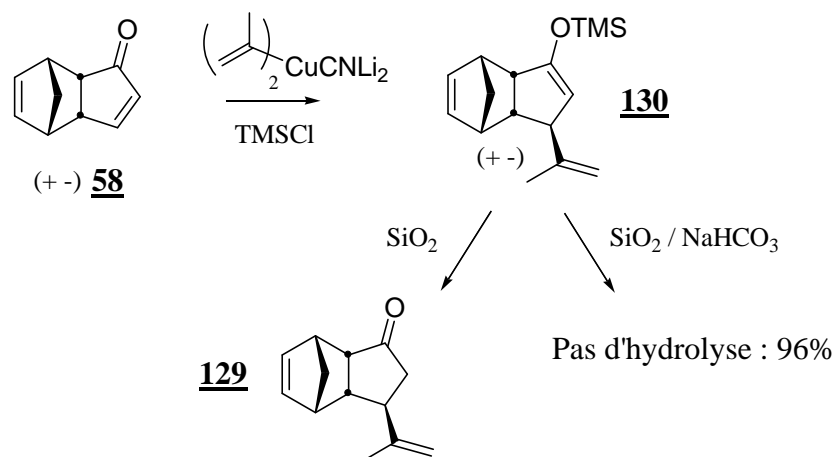


Schéma 199 : Synthèse de l'éther d'énol 130

L'énolate est alors régénéré³⁰¹ par le *n*-BuLi à -20°C. L'accepteur de Michael est ensuite ajouté dans le milieu mais une fois encore sans succès. L'ajout d'un acide de Lewis comme BF₃·OEt₂ est sans effet. Seule la cétone 129 résultant de l'hydrolyse de l'éther d'énol 130 est récupérée (Schéma 200).

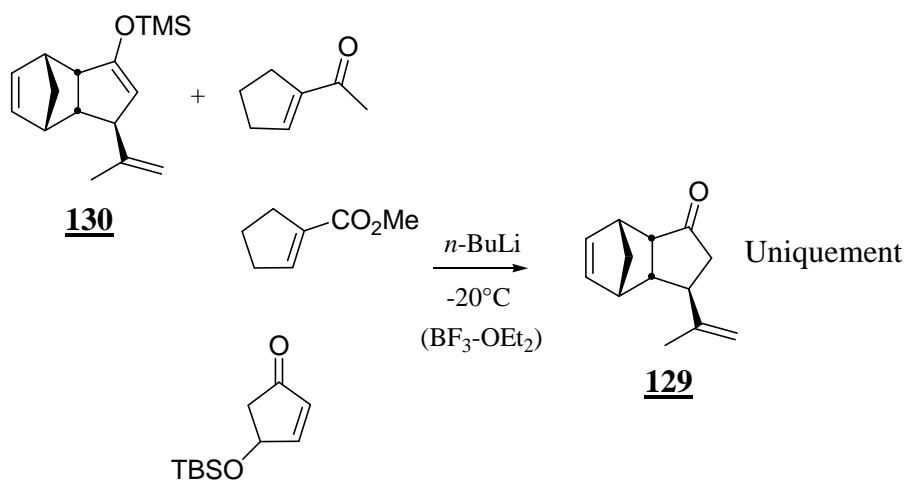


Schéma 200 : Tentatives de piégeage de l'énolate issu de 130

³⁰¹ Pour d'autres exemples de régénération de l'éther d'énol silylé et les différents modes opératoires utilisés :
n-BuLi :

Luo, F. T.; Negishi, E. I. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4762-4766.

LiNH₂/NH₃ :

Binkler, E. S.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2156.

Funk, R. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5253-5261.

MeLi :

Bornack, W. K.; Bhagwat, S. S.; Ponton, L.; Helquist, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4647-4648.

Johnson, C. R.; Chen, Y. F. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3344-3351.

Gooding, O. W.; Beard, C. C.; Cooper, G. F.; Jackson, D. Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3681-3686.

Piers, E.; Renaud, J.; Rettig, S. J. *Synthesis* **1998**, 590-602.

Manzotti, R.; Tang, S. Y.; Janda, K. D. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7885-7892.

Williams, D. R.; Heidelbrecht, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1843-1850.

3. Nécessaire activation de l'accepteur de Michael

Introduction d'un groupe ester

Compte tenu de ces difficultés, nous avons envisagé d'activer l'accepteur utilisé en introduisant un groupement attracteur supplémentaire. Le 5-oxocyclopentèncarboxylate de méthyle **131** a ainsi été choisi comme modèle, préparé selon une procédure de la littérature à partir du 2-oxocyclopentanecarboxylate de méthyle commercial³⁰² (Schéma 201).

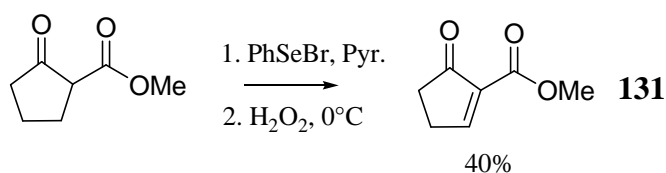


Schéma 201 : Synthèse du 5-oxocyclopentènegarboxylate de méthyle 131

C'est bien la réactivité de l'accepteur de Michael qui était en question. En effet, à notre grande satisfaction, l'énolate s'additionne sur l'accepteur activé **131** pour conduire à l'adduit 1,4 (**132**) attendu sous la forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères majoritaires avec un rendement non optimisé de 38%. Un travail d'optimisation réalisé par la suite a permis d'atteindre une conversion totale de l'éther d'énol silylé et de réduire la formation concomitante de la cétone **129** selon le mode opératoire suivant : ajout de l'éther d'énol à un excès de *n*-BuLi (1.8 eq) à -20°C suivi après 30 mn, de l'addition à -78°C d'un excès (2.05 equiv) de l'énoate. Dans ces conditions, l'adduit **132** a pu être obtenu avec un rendement global de 72 % (Schéma 202).

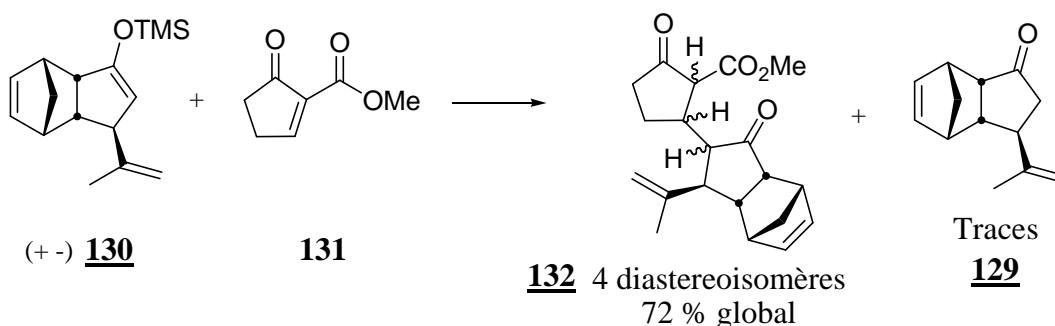


Schéma 202 : Premier exemple d'addition conjuguée sur le système étudié

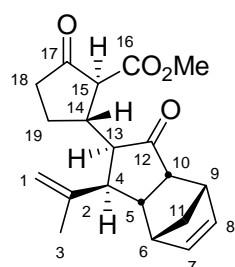
³⁰² Wang, G.; Gu, X.; Yu, M. S.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8355-8370.

Bernardi, A.; Karamifilova, K.; Sanguinetti, S.; Scolastico, C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13009-13026.

Chapdelaine, D.; Belzile, J.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5669-5672.

Etude structurale des adduits-1,4

Les diastéréoisomères ainsi obtenus sont difficilement séparables. La détermination des différents ratios par RMN, ^1H ou ^{13}C , est également délicate tant les recouvrements de signaux sont nombreux. En l'absence d'HPLC au laboratoire, il n'a pas été possible d'approfondir cette étude. Un seul diastéréoisomère a pu être néanmoins séparé et analysé en détail. La configuration C-14 et C-15 *trans* a été déterminée d'après la valeur de la constante de couplage - (d, $J = 11.0$ Hz). Une analyse RX a ensuite permis d'établir sans ambiguïté l'ensemble de la structure ; les effets nOe observés (Schéma 203) venant confirmer *a posteriori* les informations issues des données cristallographiques (Schéma 204).



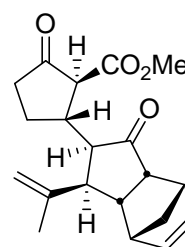
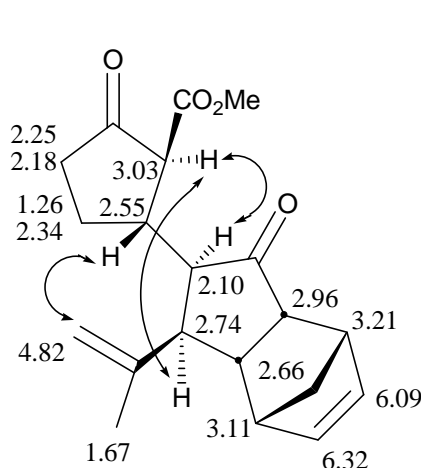
δ H15 : 3.03 (d, 11.0 Hz)

δ H14 : 2.55 (dq, 11.0, 6.4 Hz)

δ H13 : 2.10 (m)

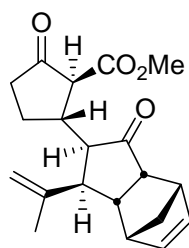
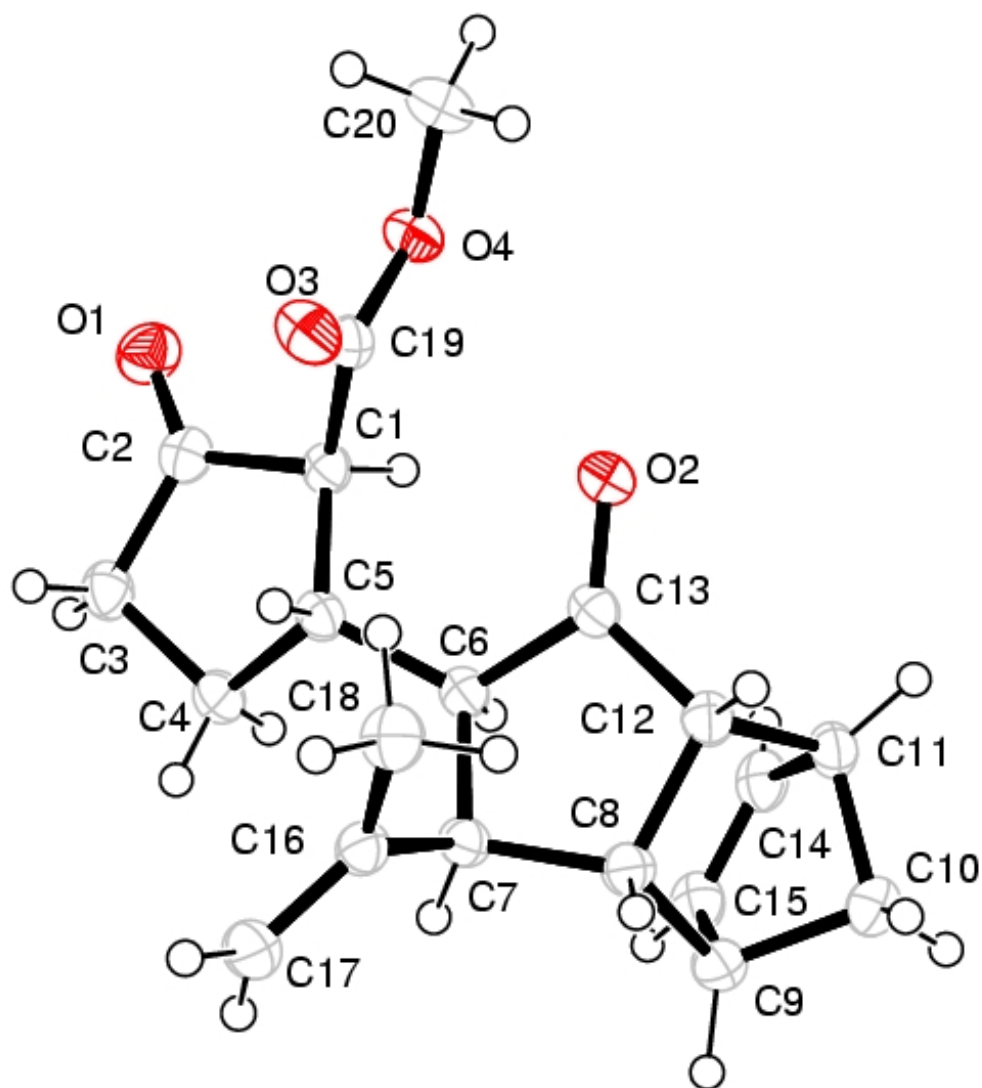
δ H4 : 2.74 (d, 8.9 Hz).

RX (+ -) 132



(+ -)

Schéma 203 : Principaux effets nOe observés pour l'un des 4 diastéréoisomères isolé pur



(+ -)
132

Schéma 204 : Structure RX d'un des diastéréoisomères **132**

Les données spectrales relatives à la jonction *trans* ont en effet été confirmées d'après l'étude de composés similaires déjà décrits³⁰³ (Schéma 205).

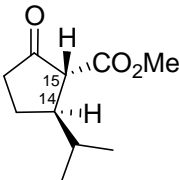
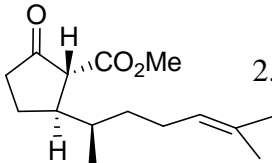
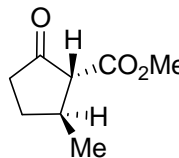
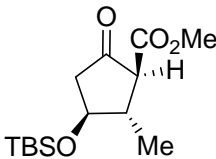
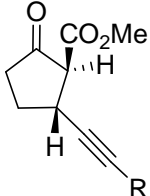
δ H-15		
	2.90 (d, $J = 11.0$ Hz)	Taber
	2.95 (d, $J = 11.3$ Hz)	Taber
	2.83 (d, $J = 10.9$ Hz)	Cossy
	2.82 (d, $J = 11.9$ Hz)	Ikeda
	3.27 (d, $J = 10.0$ Hz)	Deslongchamps

Schéma 205 : Exemples de couplage H-14 et H-15 *trans*

D'après la structure RX, on constate l'enchaînement *cis/trans/trans* au niveau des centres C-4/C-13 ; C-13/C-14 et C-14/C-15. La jonction C-4/C-13 *cis* traduit une attaque selon la face *exo* la moins encombrée et la jonction *trans* C-14/C-15 une protonation en faveur de l'adduit *trans* plus stable thermodynamiquement; la dernière configuration (C-13/C-14) *trans* étant propre à ce diastéréoisomère.

³⁰³ Taber, D. F.; Petty, E. H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4808-4809.

Taber, D. F.; Malcolm, S. C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 944-953.

Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4113-4116.

Yakura, T.; Yamada, S.; Kunimune, Y.; Uehi, A.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1997**, 3643-3649.

Crévisy, C.; Couturier, M.; Dugave, C.; Dory, Y. L.; Deslongchamps, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 360-370 et Chapdelaine, D.; Belzile, J.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5669-5672.

Celle-ci n'est pas contrôlée ici dans la mesure où le diénophile utilisé est plan. La présence de quatre diastéréoisomères en quantité comparable³⁰⁴ traduit donc une absence de sélectivité au niveau du centre C-14 ainsi que dans la face d'attaque de l'énolate (centre C-13) si l'on suppose que la protonation s'effectue toujours en *trans*. Ce résultat confirme ainsi ce que Mehta avait observé lors de la première réaction d'alkylation. La structure des quatre diastéréoisomères obtenus serait donc la suivante (Schéma 206) :

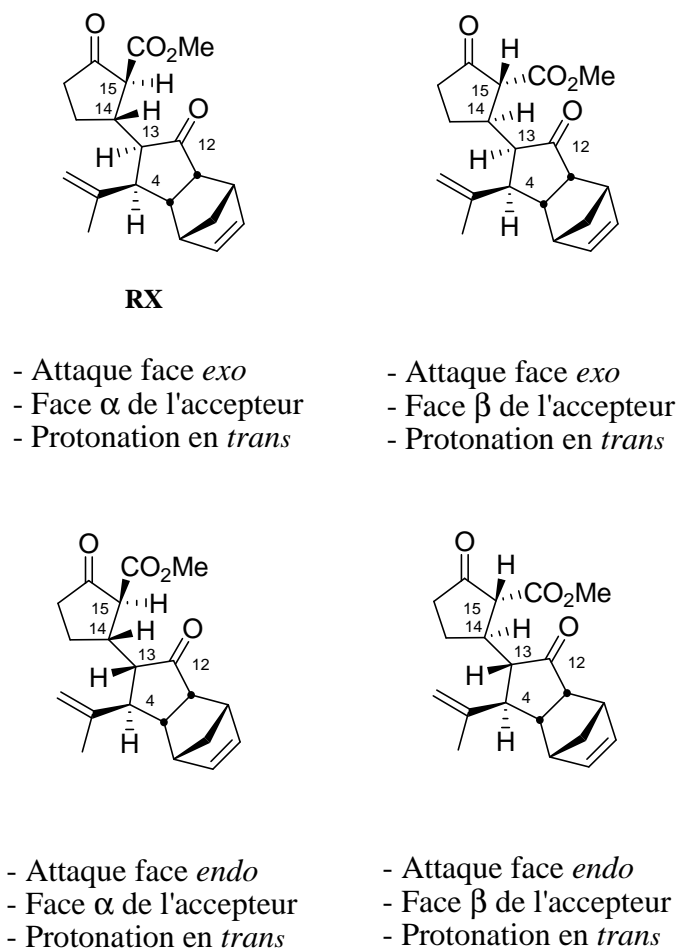
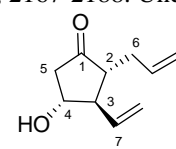
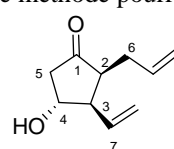


Schéma 206 : Structures supposées des quatre diastéréoisomères obtenus

³⁰⁴ D'après une évaluation approximative à partir du spectre RMN ¹³C. Fuchs a montré qu'une différence entre les épimères *cis* et *trans* était sensible par RMN ¹³C : Donaldson, R. E.; Saddler, J. C.; Byrn, S.; McKenzie, A. T.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2167-2188. Une telle méthode pourrait être appliquée dans notre cas.



Trans



Cis

	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<i>Trans</i>	53.50	54.5	72.13	46.21	25.20
<i>Cis</i>	50.95	51.45	72.48	44.90	23.39

II. Addition de Michael sur un cycle A fonctionnalisé

Après l'étude préliminaire de l'addition conjuguée sur le composé modèle **131**, nous nous sommes intéressés au composé **133** qui comporte une fonction hydroxyle protégée par un groupement encombrant en position 4.³⁰⁵ Celui-ci serait susceptible d'orienter en *trans* la sélectivité faciale de l'addition de l'énolate sur le dérivé α,β -insaturé (Schéma 207).

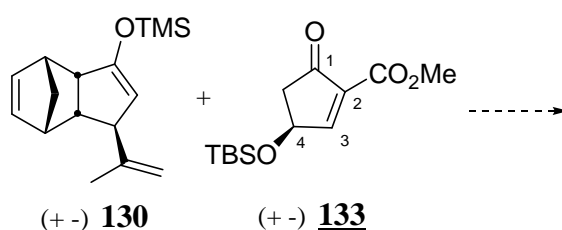
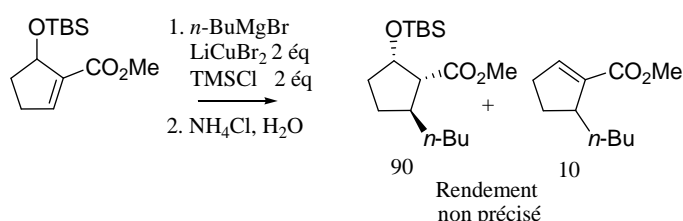


Schéma 207 : Projet d'addition conjuguée sur un substrat fonctionnalisé

A. Précédents bibliographiques

L'addition conjuguée en *trans* est en effet connue sur ce type de systèmes. Il s'agit du fondement des stratégies à deux ou trois composants développées pour la synthèse des prostaglandines³⁰⁶ pour des systèmes toutefois non substitués en position 2. Yakura et Ikeda³⁰⁷ ont étudié l'addition d'un organocuprate sur le même composé **133**. La sélectivité s'élève à 8 : 1 en faveur de l'adduit *trans* (Schéma 208).



³⁰⁵ Villiéras a étudié la sélectivité de l'addition conjuguée réalisée sur des systèmes substitués en position 1 : Dambrin, V.; Villiéras, M.; Janvier, P.; Toupet, L.; Amri, H.; Lebreton, J.; Villiéras, J. *Tetrahedron* **2002**, 57, 2155-2170. L'addition s'effectue également en *trans* du groupement OTBS.

³⁰⁶ Se reporter aux revues générales déjà évoquées sur les prostaglandines : notes 286 et 287.

³⁰⁷ Yakura, T.; Uehi, A.; Kitamura, T.; Tanaka, K.; Naneki, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7461-7470 et références citées.

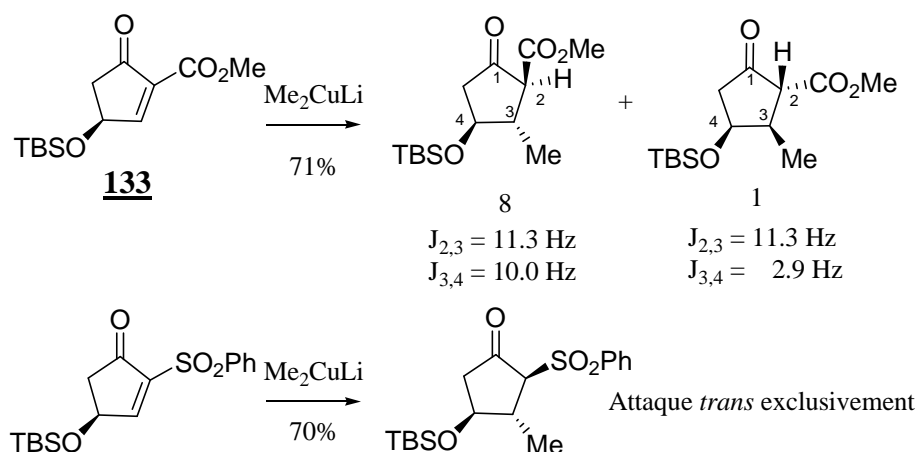


Schéma 208 : Addition *anti* par Yakura et Ikeda

Parmi les exemples sur les prostaglandines, on peut citer les travaux de Lipshutz³⁰⁸ (Schéma 209) et Fuchs³⁰⁹ faisant appel à des systèmes substitués en position 2.

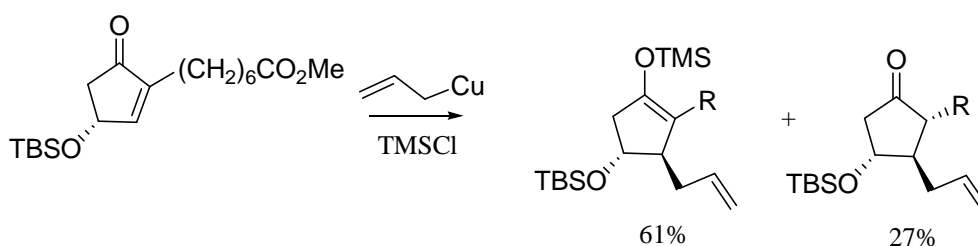


Schéma 209 : Etude de la sélectivité *anti* de l'addition 1,4 par Lipshutz

Plumet, Danishefsky et Ikeda ont montré que cette sélectivité *trans* peut être inversée lorsque la fonction alcool n'est pas protégée³¹⁰ ou lorsqu'un alkylaluminium (AlMe_3)³¹¹ ou bien un acide de Lewis est utilisé^{312,313} (Schéma 210).

³⁰⁸ Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Smith, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4404-4410.

³⁰⁹ Donaldson, R. E.; Saddler, J. C.; Byrn, S.; McKenzie, A. T.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2167-2188.

³¹⁰ Csáký, A.; Mba, M.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9026-9029. La chélation du magnésien conduit à l'attaque intramoléculaire de l'espèce organométallique pour conduire à l'adduit *cis*.

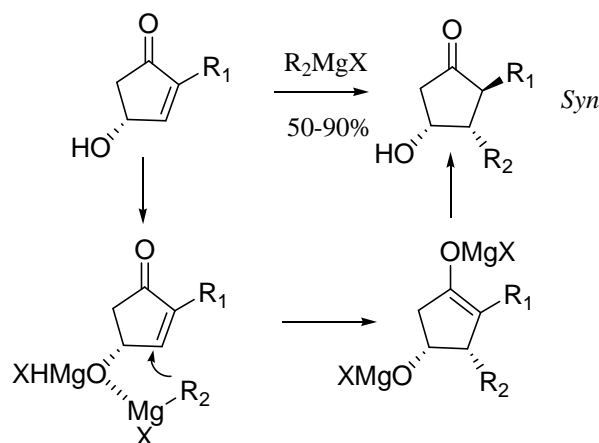
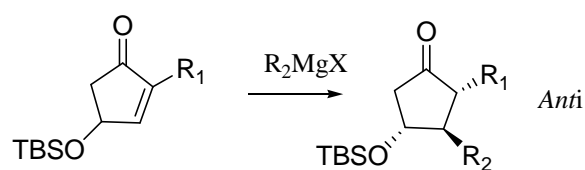
³¹¹ Yakura, T.; Tanaka, K.; Kitano, T.; Uenishi, J.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7715-7721.

³¹² Danishefsky, S. J.; Cabal, M. P. J.; Chow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3456-3457.

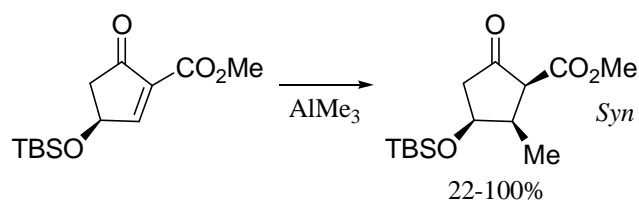
Chow, K.; Danishefsky, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6016-6018.

³¹³ Pour une discussion mécanistique : Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S.; Hirai, K.; Gu, J. H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 95-98.

Plumet



Ikeda



Danishefsky, Otera

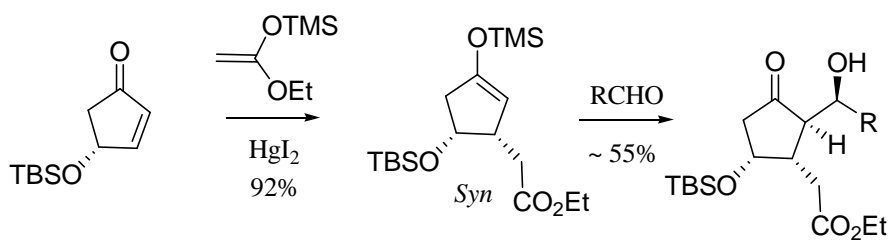


Schéma 210 : Inversion de la sélectivité *trans* par Plumet, Ikeda et Danishefsky

Loža³¹⁴ a publié l'une des seules études systématiques des caractéristiques RMN ¹H de divers adduits semblables suivant la configuration relatives des centres C-1, C-2, C-3 (Schéma 211).

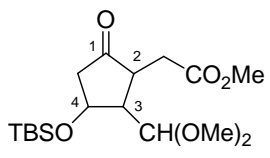
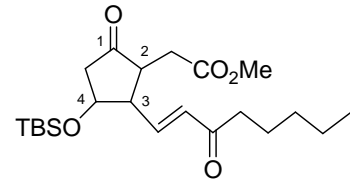
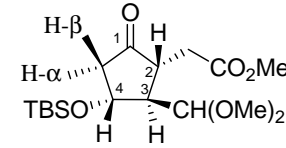
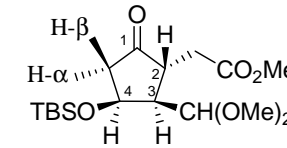
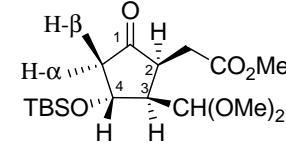
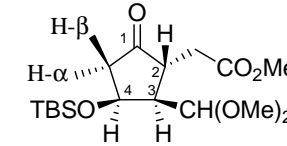
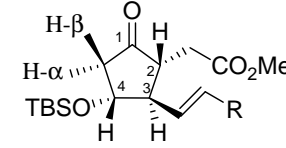
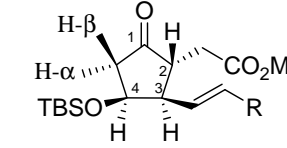
																																									
 <p>C-2 / C-3 <i>trans</i> C-3 / C-4 <i>trans</i></p> <table><tr><td>δ H</td><td>H-2</td><td>2.53</td><td>J2-3 = 9.0 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5α</td><td>2.29</td><td>J4-5α = 6.5 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5β</td><td>2.67</td><td>J4-5β = 6.6 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-4</td><td>4.32</td><td>J3-4 = 5.9 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-3</td><td>2.41</td><td>J2-5β = 1.0 Hz</td></tr></table>	δ H	H-2	2.53	J2-3 = 9.0 Hz		H-5 α	2.29	J4-5 α = 6.5 Hz		H-5 β	2.67	J4-5 β = 6.6 Hz		H-4	4.32	J3-4 = 5.9 Hz		H-3	2.41	J2-5 β = 1.0 Hz	 <p>C-2 / C-3 <i>trans</i> C-3 / C-4 <i>cis</i></p> <table><tr><td>δ H</td><td>H-2</td><td>2.53</td><td>J2-3 = 11.7 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5α</td><td>2.52</td><td>J4-5α = 4.3 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5β</td><td>2.32</td><td>J4-5β = 0 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-4</td><td>4.50</td><td>J3-4 = 3.5 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-3</td><td>2.49</td><td>J2-5β = 1.0 Hz</td></tr></table>	δ H	H-2	2.53	J2-3 = 11.7 Hz		H-5 α	2.52	J4-5 α = 4.3 Hz		H-5 β	2.32	J4-5 β = 0 Hz		H-4	4.50	J3-4 = 3.5 Hz		H-3	2.49	J2-5 β = 1.0 Hz
δ H	H-2	2.53	J2-3 = 9.0 Hz																																						
	H-5 α	2.29	J4-5 α = 6.5 Hz																																						
	H-5 β	2.67	J4-5 β = 6.6 Hz																																						
	H-4	4.32	J3-4 = 5.9 Hz																																						
	H-3	2.41	J2-5 β = 1.0 Hz																																						
δ H	H-2	2.53	J2-3 = 11.7 Hz																																						
	H-5 α	2.52	J4-5 α = 4.3 Hz																																						
	H-5 β	2.32	J4-5 β = 0 Hz																																						
	H-4	4.50	J3-4 = 3.5 Hz																																						
	H-3	2.49	J2-5 β = 1.0 Hz																																						
 <p>C-2 / C-3 <i>cis</i> C-3 / C-4 <i>trans</i></p> <table><tr><td>δ H</td><td>H-2</td><td>3.15</td><td>J2-3 = 9.0 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5α</td><td>2.17</td><td>J4-5α = 1.0 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5β</td><td>2.55</td><td>J4-5β = 5.9 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-4</td><td>4.59</td><td>J3-4 = 1.0 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-3</td><td>2.68</td><td>J2-5β = 1.0 Hz</td></tr></table>	δ H	H-2	3.15	J2-3 = 9.0 Hz		H-5 α	2.17	J4-5 α = 1.0 Hz		H-5 β	2.55	J4-5 β = 5.9 Hz		H-4	4.59	J3-4 = 1.0 Hz		H-3	2.68	J2-5 β = 1.0 Hz	 <p>C-2 / C-3 <i>cis</i> C-3 / C-4 <i>cis</i></p> <table><tr><td>δ H</td><td>H-2</td><td>2.77</td><td>J2-3 = 8.4 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5α</td><td>2.45</td><td>J4-5α = 6.8 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5β</td><td>2.30</td><td>J4-5β = 6.1 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-4</td><td>4.52</td><td>J3-4 = 6.1 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-3</td><td>2.71</td><td>J2-5β = 1.0 Hz</td></tr></table>	δ H	H-2	2.77	J2-3 = 8.4 Hz		H-5 α	2.45	J4-5 α = 6.8 Hz		H-5 β	2.30	J4-5 β = 6.1 Hz		H-4	4.52	J3-4 = 6.1 Hz		H-3	2.71	J2-5 β = 1.0 Hz
δ H	H-2	3.15	J2-3 = 9.0 Hz																																						
	H-5 α	2.17	J4-5 α = 1.0 Hz																																						
	H-5 β	2.55	J4-5 β = 5.9 Hz																																						
	H-4	4.59	J3-4 = 1.0 Hz																																						
	H-3	2.68	J2-5 β = 1.0 Hz																																						
δ H	H-2	2.77	J2-3 = 8.4 Hz																																						
	H-5 α	2.45	J4-5 α = 6.8 Hz																																						
	H-5 β	2.30	J4-5 β = 6.1 Hz																																						
	H-4	4.52	J3-4 = 6.1 Hz																																						
	H-3	2.71	J2-5 β = 1.0 Hz																																						
 <p>C-2 / C-3 <i>trans</i> C-3 / C-4 <i>trans</i></p> <table><tr><td>δ H</td><td>H-2</td><td>2.46</td><td>J2-3 = 12.1 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5α</td><td>2.38</td><td>J4-5α = 9.1 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5β</td><td>2.72</td><td>J4-5β = 7.3 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-4</td><td>4.18</td><td>J3-4 = 9.1 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-3</td><td>2.75</td><td>J2-5β = 1.0 Hz</td></tr></table>	δ H	H-2	2.46	J2-3 = 12.1 Hz		H-5 α	2.38	J4-5 α = 9.1 Hz		H-5 β	2.72	J4-5 β = 7.3 Hz		H-4	4.18	J3-4 = 9.1 Hz		H-3	2.75	J2-5 β = 1.0 Hz	 <p>C-2 / C-3 <i>trans</i> C-3 / C-4 <i>cis</i></p> <table><tr><td>δ H</td><td>H-2</td><td>2.70</td><td>J2-3 = 11.8 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5α</td><td>2.60</td><td>J4-5α = 4.5 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-5β</td><td>2.41</td><td>J4-5β = 0 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-4</td><td>4.49</td><td>J3-4 = 3.5 Hz</td></tr><tr><td></td><td>H-3</td><td>2.90</td><td>J2-5β = 1.0 Hz</td></tr></table>	δ H	H-2	2.70	J2-3 = 11.8 Hz		H-5 α	2.60	J4-5 α = 4.5 Hz		H-5 β	2.41	J4-5 β = 0 Hz		H-4	4.49	J3-4 = 3.5 Hz		H-3	2.90	J2-5 β = 1.0 Hz
δ H	H-2	2.46	J2-3 = 12.1 Hz																																						
	H-5 α	2.38	J4-5 α = 9.1 Hz																																						
	H-5 β	2.72	J4-5 β = 7.3 Hz																																						
	H-4	4.18	J3-4 = 9.1 Hz																																						
	H-3	2.75	J2-5 β = 1.0 Hz																																						
δ H	H-2	2.70	J2-3 = 11.8 Hz																																						
	H-5 α	2.60	J4-5 α = 4.5 Hz																																						
	H-5 β	2.41	J4-5 β = 0 Hz																																						
	H-4	4.49	J3-4 = 3.5 Hz																																						
	H-3	2.90	J2-5 β = 1.0 Hz																																						

Schéma 211 : δ caractéristiques de dérivés diversement substitués (Loža)

³¹⁴ Loža, E.; Lola, D.; Freimanis, J.; Turovskis, I.; Rozīte, S. *et al. Tetrahedron* **1988**, *44*, 1207-1219.

Cette étude permet de dégager une tendance générale. La valeur de la constante de couplage associée à une jonction C-2-C-3 *trans* est comprise entre 9.0 et 12.0 Hz tandis que pour une relation *cis*, le couplage est inférieur à 9.0 Hz. En revanche, pour la configuration C-3-C-4, la seule observation des valeurs des constantes de couplage ne permet pas de tirer une conclusion définitive dans le cas d'un couplage moyen de l'ordre de 6.0 Hz: $1 \leq J_{trans} \leq 9.0$ Hz et $3.5 \leq J_{trans} \leq 6.0$ Hz.

Avant de pouvoir évaluer la sélectivité observée dans le cadre du système étudié, il était nécessaire de réaliser la synthèse de l'accepteur de Michael correspondant. Contrairement au modèle non activé précédent, obtenu en deux étapes, l'accès à **133** se révèle ici moins immédiat.

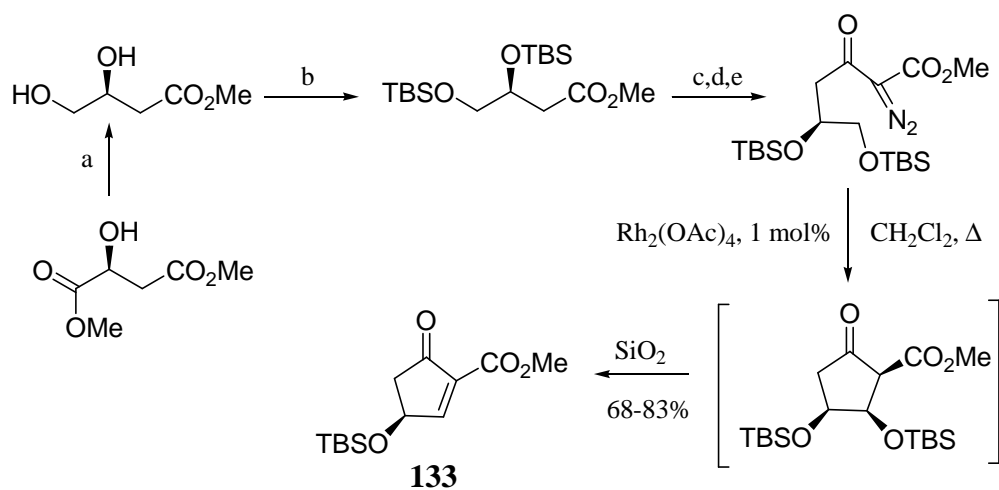
B. Synthèse de l'accepteur activé **133 en série racémique**

1. Approche de Yakuda et Ikeda

La synthèse de ce composé a été décrite en 6 étapes pour la première fois par Yakura et Ikeda³¹⁵ en utilisant une réaction catalysée par le rhodium à partir du (*S*)-malate de diméthyle commercial³¹⁶ (Schéma 212).

³¹⁵ Yakura, T.; Uehi, A.; Kitamura, T.; Tanaka, K.; Naneki, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7461-7470.

³¹⁶ Saito, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R. *Chem. Lett.* **1984**, 1389-1392.



Conditions et réactifs : (a) $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, NaBH_4 , THF, 20°C , 1h, 88%; (b) TBSCl, Imid., DMF, TA, 16 h, 100%; (c) Dibal-H, CH_2Cl_2 , 10 mn, -78°C , 97%; (d) $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$, SnCl_2 , CH_2Cl_2 , 0°C , 10 min, 97%; (e) TsN_3 , Et_3N , CH_3CN , 15 h, 90%.

Schéma 212 : Synthèse de (-)-**133** par Yakura et Ikeda

2. Reprise de travaux déjà effectués

Dans un premier temps et par souci de rapidité, les travaux qui avaient été réalisés dans le cadre de l'étude de la réaction de Diels-Alder déjà évoquée ont été mis à profit ; une quantité non négligeable de produits intermédiaires avancés étant en effet disponible. L'approche adoptée utilise l'alcool allylique **52** lui-même déjà obtenu en quatre étapes comme décrit précédemment (Schéma 213).

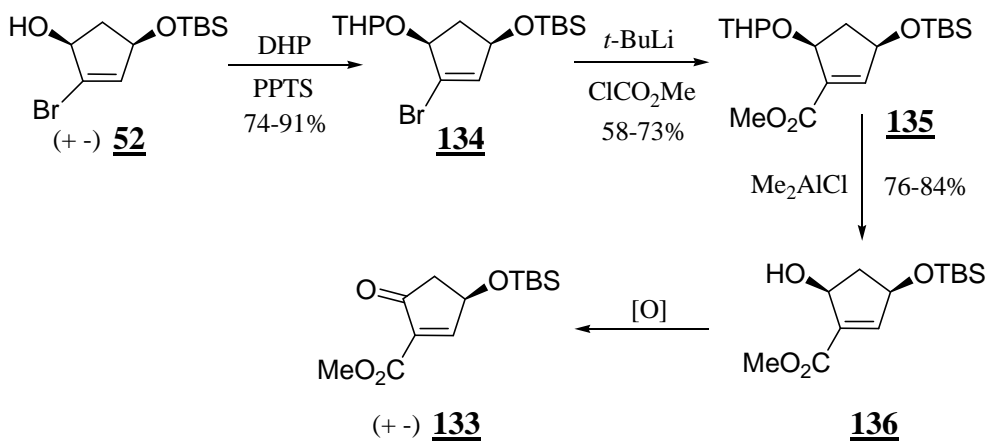


Schéma 213 : Synthèse de (+ -)-**133** à partir de précurseurs déjà synthétisés

L'alcool allylique **52** est protégé par un groupe THP (**134**, 74-91%). Le piégeage de l'anion lithié obtenu, après traitement au *t*-BuLi, par le chloroformiate de méthyle conduit à l'adduit α,β -insaturé correspondant avec un rendement satisfaisant (58-73%). Le groupe THP est ensuite sélectivement déprotégé en présence de Me₂AlCl dans les conditions de Shibasaki³¹⁷ pour conduire à l'alcool libre **136** correspondant. L'étape suivante d'oxydation s'est avérée néanmoins plus délicate à mettre en œuvre.

L'IBX³¹⁸ a été tout d'abord utilisé avec succès (81%) sur petite échelle (< 50 mg). Le suivi de cette réaction est difficile dans la mesure où les deux composés co-éluent par CCM tandis que le composé attendu n'est pas stable en GC.³¹⁹ Sur plus grosse échelle en revanche (~300 mg), aucun produit n'a été isolé, hormis des résidus d'IBX actifs par UV, malgré un traitement aqueux prolongé (une nuit).

Les tentatives d'oxydation avec PCC, MnO₂, DMSO/(COCl)₂ ou TPAP/NMO³²⁰ se sont soldées soit par un échec avec dégradation du produit (de départ ou attendu) soit par une absence de réaction ou une réaction incomplète. Un essai réalisé avec le réactif de Dess-Martin préparé au laboratoire^{321,322} ou bien livré par Aldrich en solution dans le DCM a donné le même type de résidus que l'IBX. C'est finalement en utilisant le réactif commercial de Dess-Martin sous la forme d'un solide blanc dans un milieu tamponné par NaHCO₃ que la cétone conjuguée correspondante **133** a été isolée avec un rendement de 90%, rendement reproductible sur une échelle de 500 mg (Schéma 214).

³¹⁷ Ogawa, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 663-664.

Nokami, J.; Matsuura, H.; Nakarima, K.; Shibata, S. *Chem. Lett.* **1994**, 1071-1079.

³¹⁸ Pour la préparation de ce réactif avec l'oxone : 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄ : Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537-4538.

³¹⁹ L'absence d'HPLC au laboratoire a compliqué la tâche de suivi de cette expérience.

³²⁰ Pour une revue sur ce réactif : Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666.

³²¹ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287.

Pour une optimisation du mode opératoire : Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2899-2899.

Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7549-7552.

³²² Le spectre RMN du produit obtenu, totalement soluble dans le CDCl₃, révèle la présence d'impuretés non identifiées.

Réactifs d'oxydation	Observations
IBX	81 % petite échelle, résidus autrement
Dess-Martin sans tampon	résidus
PCC	dégradation
MnO ₂	pas de réaction
Swern	dégradation
TPAP / NMO	réaction incomplète
Dess-Martin, NaHCO ₃	90%

Schéma 214 : Tentatives d'oxydation de 136

Contrairement à ce que décrivent Yakura et Ikeda, le composé 133 est stable sur gel de silice et se conserve au congélateur pendant une période prolongée.

La synthèse de cet accepteur activé a donc été réalisée en quatre étapes à partir du dérivé bromé 52, qui peut être lui-même obtenu en grande quantité (préparation de lots de 25 g) à partir de l'alcool furfurylique après quatre étapes (Schéma 215).

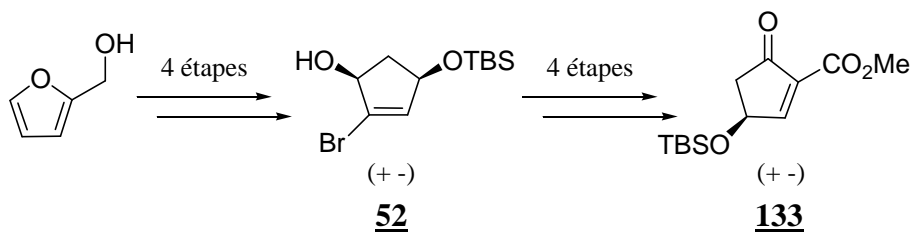


Schéma 215 : Synthèse en huit étapes de (+ -)-133

La mise au point de cette séquence synthétique a nécessité un travail important d'optimisation et de «resynthèse ou remontée» des produits de départ après l'échec complet des tentatives d'oxydation réalisées sur une échelle moyenne. Cette étude ayant été menée en parallèle des travaux sur les réactions de Diels-Alder, il était en effet important de gérer l'approvisionnement en matières premières utilisées tantôt pour la voie Diels-Alder tantôt pour la voie addition de Michael.³²³

³²³ Malgré tout, les campagnes de resynthèse de produits de départ et d'intermédiaires avancés auront été nombreuses ce qui est somme toute fréquent pour un travail de synthèse totale.

3. Addition de Michael : résultats

En l'absence de pont

La première voie initialement envisagée pour la synthèse de **133** a permis, après optimisation, d'obtenir une quantité suffisante de produit (~300 mg) pour tester l'étape clé d'addition conjuguée.

Dans un premier temps, afin de simplifier les spectres RMN, l'addition conjuguée avec l'accepteur **133** a été envisagée avec l'éther d'énol silylé **129bis** dépourvu de système ponté. Celui-ci est synthétisé selon un schéma analogue à **130** en prenant les mêmes types de précaution lors de l'étape de purification sur silice carbonatée en présence de triéthylamine. Dans les conditions de l'addition conjuguée, deux diastéréoisomères sont alors obtenus dans un rapport 1:1 avec un rendement de 41% (Schéma 216).

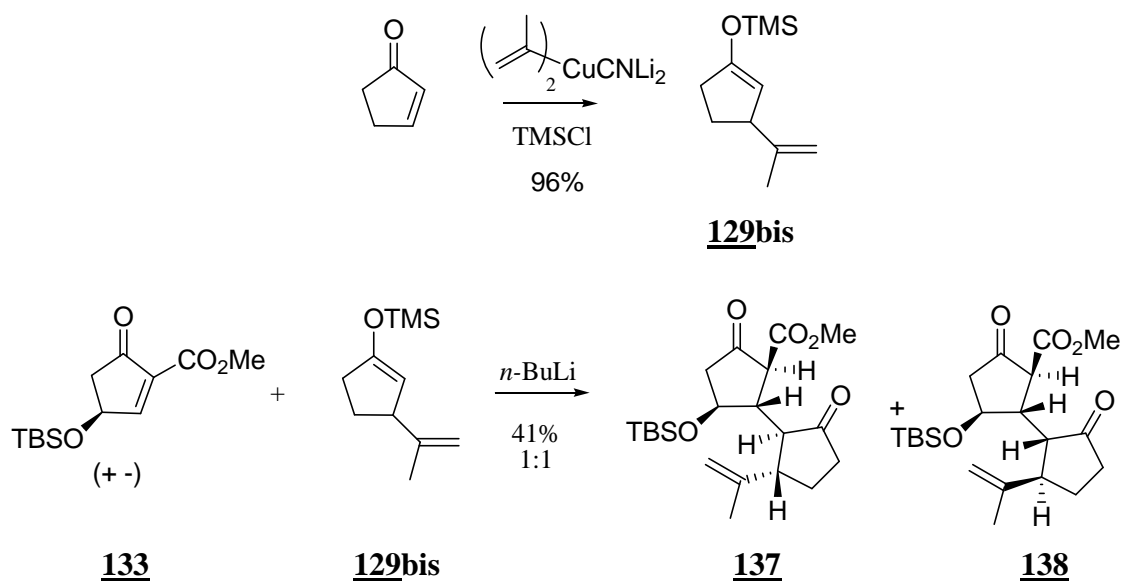
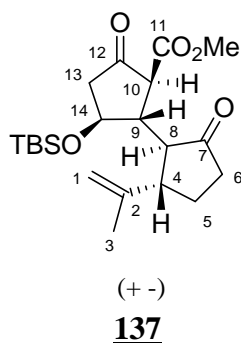


Schéma 216 : Addition conjuguée en l'absence de pont

La structure de ces deux diastéréoisomères obtenus sous la forme d'un mélange séparable a pu être déterminée grâce à des expériences COSY, HSQC et NOE. Le Schéma 217 présente la structure de celui présentant le R_f le plus important.³²⁴



δ H14 : 4.80 (ddd, 9.4, 7.6, 1.5 Hz)

δ H10 : 3.21 (d, 12.0 Hz)

δ H9 : 2.73 (dm, 7.6, 1.0 Hz)

δ H8 : 2.63 (d, 12.0 Hz)

δ H4 : 2.53 (m)

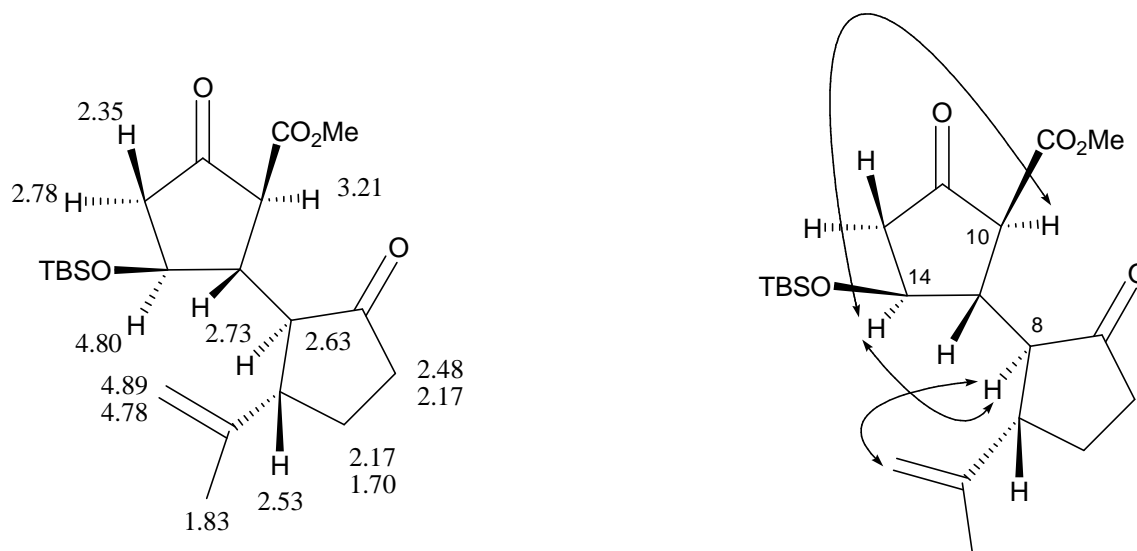


Schéma 217 : Caractérisation du diastéréoisomère 137

La valeur des constantes de couplage J_{9-10} et $J_{8-4} = 12.0$ Hz permet de déduire une jonction C-4/C-8 et C-9/C-10 *trans* d'après les précédents de la littérature. Le fort effet nOe observé entre H-14 et H-10 suggère une approche en *anti* du groupement OTBS tandis que celui noté entre H-8 et H-14 permet de compléter la détermination structurale de ce diastéréoisomère.

³²⁴ R_f = 0.44 et R_f = 0.35 (2:1 éther de pétrole/ether), ces deux valeurs étant proches, c'est ce premier diastéréoisomère qui a pu être isolé pur. Une optimisation des conditions de séparation pour isoler le second n'a pas été effectuée.

Ceux-ci sont obtenus dans un mélange 1:1 suite à l'utilisation d'un énolate plan. Ils présentent une stéréochimie C-4-C-8 *trans*, C-9-C-10 *trans* et C-9-C-14 *trans*.

a) En présence du pont

En présence du système ponté, selon un mode opératoire identique, l'adduit **139** attendu est obtenu avec un rendement similaire de 42%, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Dans ce cas, aucun produit résultant de l'élimination du groupement OTBS n'a été observé; seule l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé est constatée (Schéma 218).

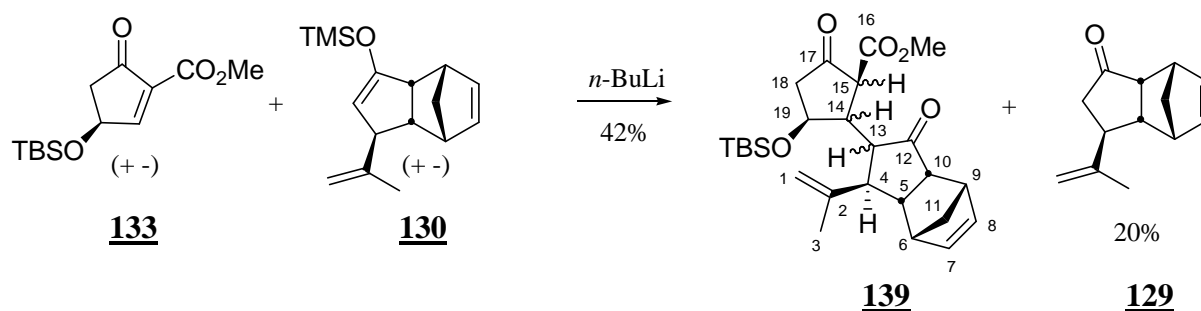
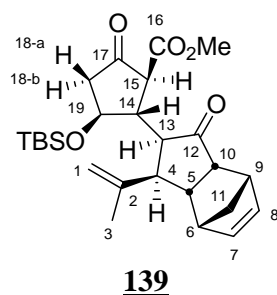


Schéma 218 : Addition conjuguée réalisée avec **130** et **133**

Trois diastéréoisomères sont obtenus majoritairement, un seul, présentant un R_f nettement différent, ayant pu être isolé pur. Les deux autres possèdent une polarité très voisine et sont isolés dans un rapport 1.5/1. Un travail plus approfondi pour séparer ces deux diastéréoisomères (autres conditions de phase mobile, phase solide ou HPLC) n'a toutefois pas été entrepris. Le ratio de ces différents diastéréoisomères n'a pas pu être déterminé avec précision sur le brut de la réaction, comme précédemment en l'absence de groupement OTBS.

En l'absence d'informations cristallographiques et par analogie avec les travaux précédents, l'étude des effets nOe observés a été utilisée pour déterminer la structure du diastéréoisomère **139** isolé pur (Schéma 219).



δ H19 : 4.66 (ddd, 9.2, 7.2, 2.0 Hz)

δ H15 : 3.31 (d, 12.0 Hz)

δ H14 : 2.50 (ddd, 12.0, 9.2, 2.4 Hz)

δ H13 : 2.98 (m)

δ H4 : 1.98 (dd, 13.4, 7.8 Hz)

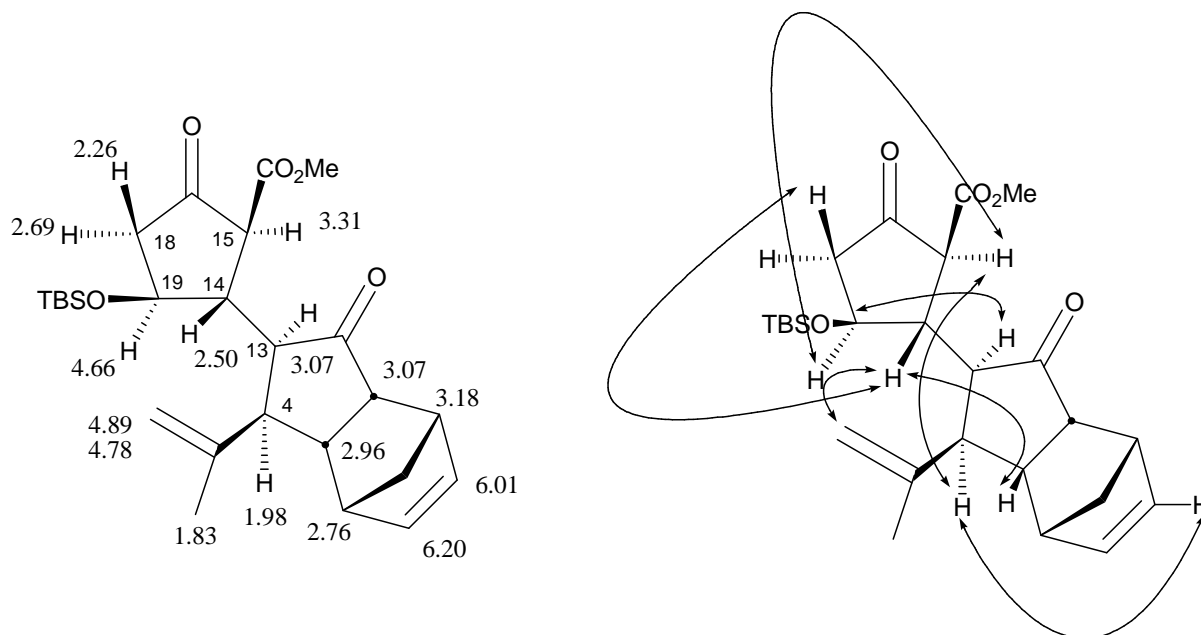


Schéma 219 : Structure de l'unique diastéréoisomère isolé pur et principaux effets nOe observés

D'après les précédents bibliographiques (Schéma 205, Schéma 211) la valeur de la constante de couplage H-14-H-15 (12.0 Hz) permet de conclure à une stéréochimie C-14/C-15 *trans*. En revanche, la valeur observée pour le couplage H-14-H-19 (2.0 Hz) ne permet pas de lever immédiatement l'incertitude *cis/trans* à la lumière des travaux de Loža. Un fort effet nOe observé entre H-15/H-19 d'une part et H-14/H-18 d'autre part suggère cependant que cette relation C-14/C-19 est *trans*. Celui entre H-5 et H-14 met par ailleurs en évidence la position relative du pont tandis que la corrélation (faible) entre H-13 et H-19 permet de conclure à une attaque du côté du pont pour conduire à une stéréochimie H-4/H-13 *cis*.

Ce composé présente en conséquence toutes les jonctions de cycle relatives correspondant à la configuration de l'intermédiaire clé décrit dans la rétrosynthèse initiale : addition selon la face *exo*, arrivée en *anti* du OTBS et protonation en *trans* fixant ainsi simultanément la configuration de trois centres asymétriques.

En présence du système ponté, les résultats précédents ont montré en outre que l'attaque ne s'effectue pas exclusivement sur la face *exo* de l'énolate. La structure probable des quatre diastéréoisomères qui pourraient obtenus si l'on tient compte du caractère racémique des deux réactifs serait donc la suivante (Schéma 220) :

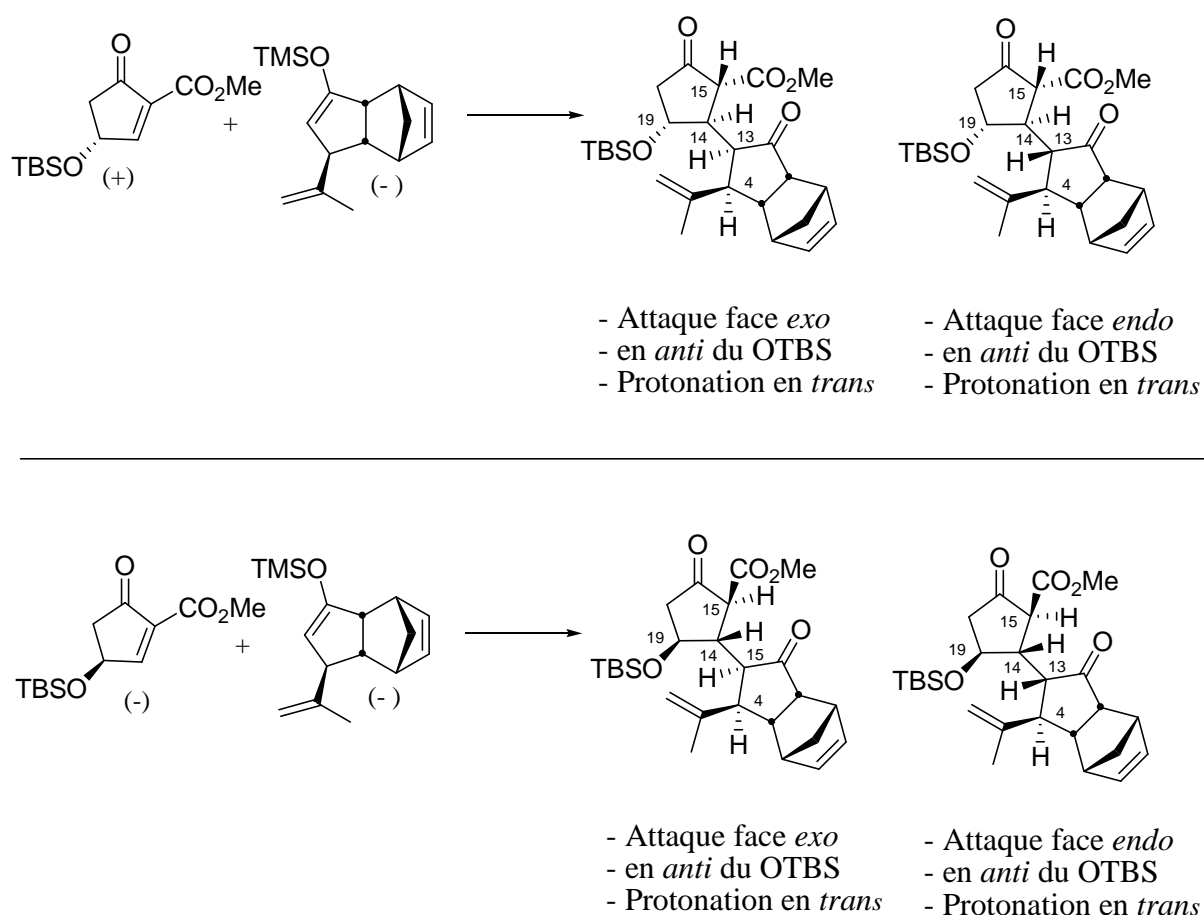


Schéma 220 : Structure des quatre diastéréoisomères possibles 139
(sans les paires d'énantiomères)

Or, seulement trois diastéréoisomères majoritaires sont identifiés. L'explication d'un tel nombre impair n'est pas encore claire. On pourrait penser qu'une épimérisation dans les conditions de la réaction (*in situ* ou lors de la neutralisation) de l'un des centres du quatrième diastéréoisomère formé pourrait intervenir pour rendre compte de ce résultat.

Ces essais d'épimérisation en milieu basique n'ont pas été effectués.

Enfin, pour les autres diastéréoisomères isolés à l'état de traces, il s'agit sans doute de ceux résultant d'une attaque en *syn* du groupement OTBS ou bien d'une protonation en *cis* du centre C-15 ; Yakuda³²⁵ ayant observé une sélectivité de 8:1 en faveur de l'adduit *anti*.

Parallèlement à cette étude en milieu basique, une stratégie complémentaire à celle de l'addition conjuguée, se fondant sur une réaction de type tandem Mukaiyama-Michael,³²⁶ en présence d'un acide de Lewis, a été envisagée (Schéma 253).

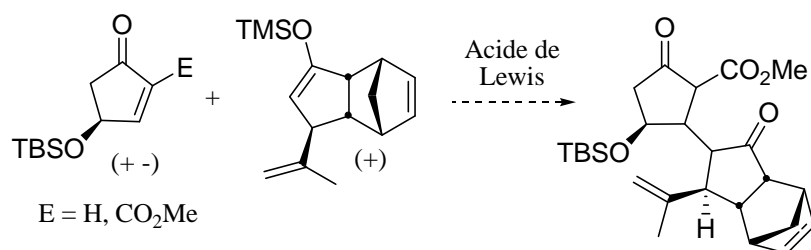


Schéma 221 : Alternative Mukaiyama-Michael

Le détail de ces expériences préliminaires est reporté en annexe 1. Les premiers résultats obtenus n'étant pas encourageant, nous avons décidé de concentrer nos efforts sur la voie Michael en milieu basique.

³²⁵ Cf note 307 et Schéma 208.

³²⁶ Prowokorow, I.; Stepanenko, W.; Wicha, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2727-2735 et références citées.

III.Synthèse en série optiquement active

L'addition conjuguée a été réalisée à partir de deux partenaires racémiques, ce qui est susceptible de conduire à la formation de deux diastéréoisomères supplémentaires. C'est pourquoi, nous avons envisagé de synthétiser ces deux précurseurs en version optiquement active afin de réduire potentiellement le nombre de diastéréoisomères observés (Schéma 222). De plus, l'unique diastéréoisomère isolé pur en série racémique, présente la configuration relative effectivement recherchée pour la synthèse asymétrique du tricycle ABC du FR182877. L'intérêt de reprendre cette synthèse en série homochirale s'avère donc double.

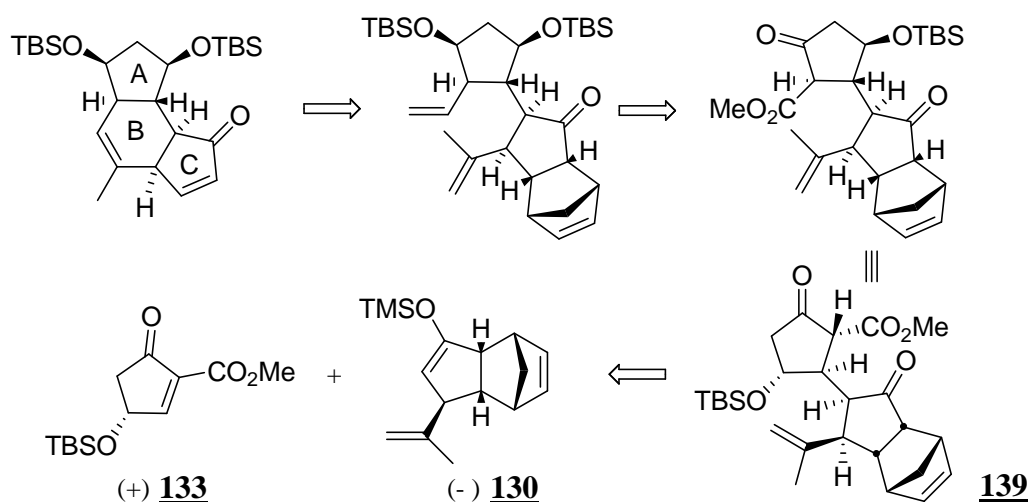


Schéma 222 : Accès au tricycle ABC en version énantiopure

La synthèse chirale est réalisée de façon identique à la séquence racémique, à partir de substrats optiquement purs, obtenus en début de synthèse à l'issue de réactions enzymatiques abondamment décrites dans la littérature (Schéma 223).

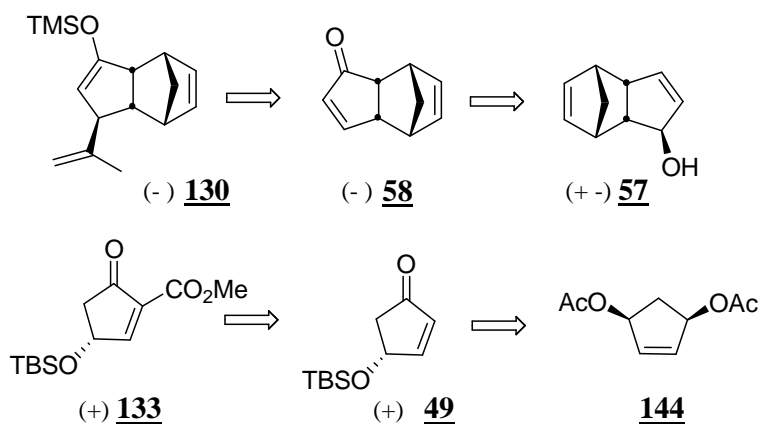


Schéma 223 : Stratégie pour la synthèse chirale des composés de départ

A. Synthèse de l'énone (-)-**58**

La résolution enzymatique du dicyclopentadiénol racémique **57** a été décrite par Takano et Ogasawara³²⁷ en présence d'acétate de vinyle. Ils montrent que, parmi les différentes lipases testées (PPL-Porcine pancreas, Pseudomonas ou Candida Cylindracea), c'est l'enzyme Pseudomonas sp développée par Amano qui donne les meilleurs résultats (Schéma 224).

Takano / Ogasawara

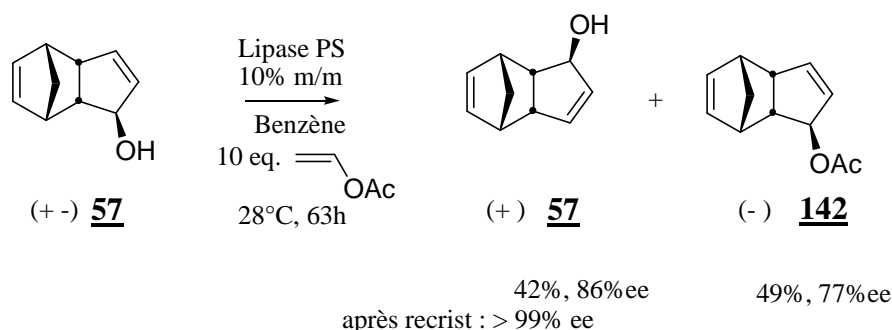


Schéma 224 : Résolution enzymatique par Takano et Ogasawara

L'accès aux deux énantiomères est ensuite réalisé par oxydation en présence de PCC [pour l'énantiomère (+)] ou bien par hydrolyse de l'acétate et oxydation [pour l'énantiomère (-)]. L'interconversion entre les deux énantiomères est possible grâce à un réarrangement de Wharton³²⁸ par passage au céto-époxyde et traitement à l'hydrazine (Schéma 225).

³²⁷ Takano, S.; Inomata, K.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Synlett* **1991**, 636-637.

³²⁸ Pour d'autres exemples d'un tel réarrangement :

Wharton, P. S.; Bohlen, D. H. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3615-3616.

Burke, S. D.; Murkiashaw, C. W.; Saunders, J. O.; Oplinger, J. A.; Dike, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4558-4566.

Garland, R. B.; Miyano, M.; Pireh, D.; Clare, M.; Finnegan, R. M.; Swenton, L. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5854-5861.

Palani, N.; Chadha, A.; Balasubramanian, K. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5318-5323.

Zhao, Y.; Ku, Y. L.; Hao, X. J.; Lee, S. S.; *Tetrahedron* **2000**, 56, 8901-8913.

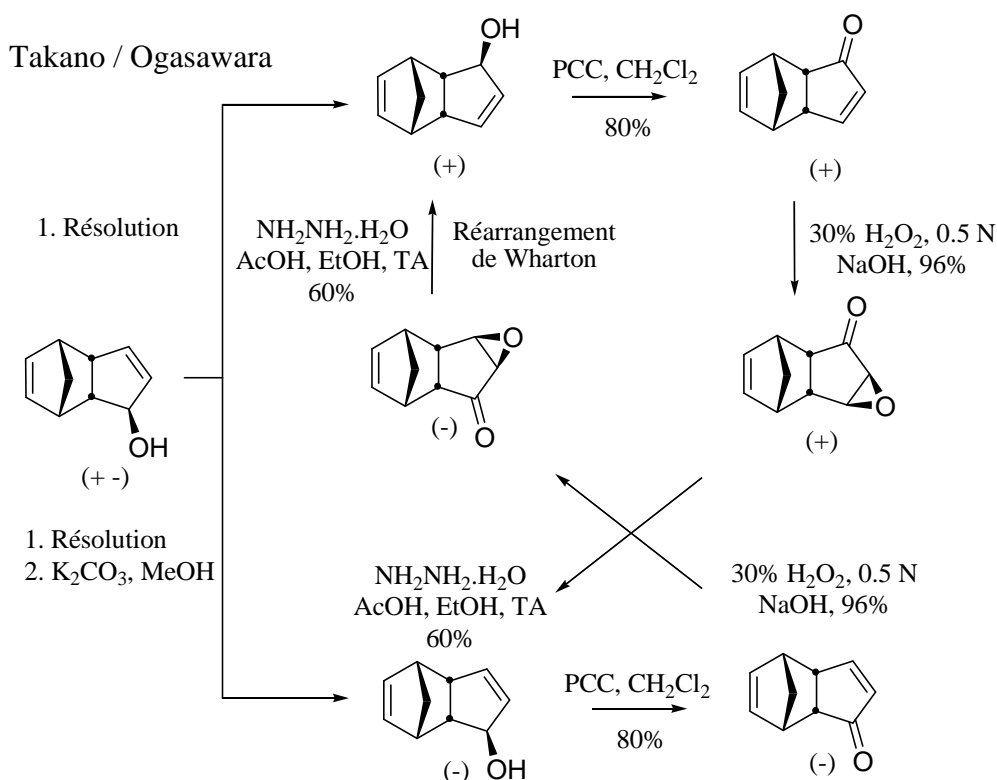


Schéma 225 : Interconversion des deux énantiomères par Takano et Ogasawara

Ogasawara propose également une stratégie alternative à partir du dicyclopentadiénol *endo*.³²⁹ Il s'agit ici de réaliser la résolution cinétique du diénol *endo* **140** ou de l'acétate correspondant **141** toujours en présence de lipase PS mais avec un défaut d'acétate de vinyle (0.6 éq) pour conduire à l'acétate *endo* optiquement pur (Schéma 226).

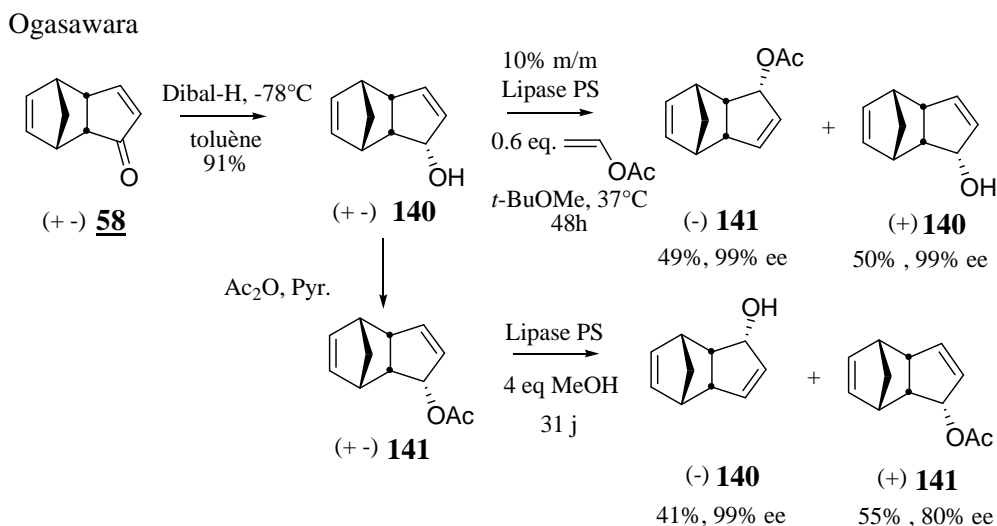


Schéma 226 : Résolution du cyclopentadiénol *endo* **140** par Ogasawara

³²⁹ Tanaka, K.; Ogasawara, K. *Synthesis*, **1995**, 1237-1239 et Sugahara, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 205-208.

Nous avons d'abord envisagé de tester cette dernière option dans la mesure où elle permettrait d'accéder en une étape à l'énantiomère souhaité sans étape intermédiaire d'hydrolyse du groupe acétate.³³⁰ La réduction diastéréosélective de l'énone racémique **58** en faveur de l'alcool allylique *endo* **140** a été réalisée en présence de Dibal-H. Le rendement obtenu est de 82%. Le laboratoire Amano³³¹ nous a gracieusement fait parvenir un échantillon de 10 g de lipase PS immobilisée sur célite. Dans les conditions de Takano, l'acétate *endo* a été isolé avec un excès énantiomérique conforme à ce qui était attendu (par comparaison des pouvoirs rotatoires³³²) mais avec une faible conversion de 33% (Schéma 227).

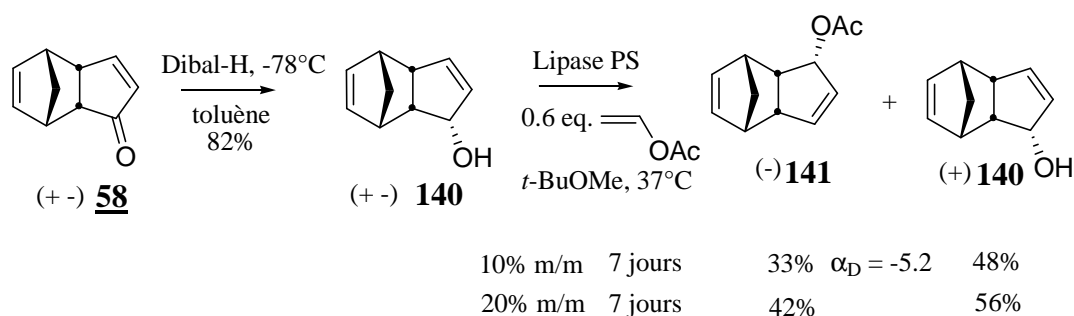


Schéma 227 : Résolution de l'alcool racémique *endo*

En augmentant la quantité d'enzyme utilisée (20% en poids) et le temps de réaction, un taux de conversion de 42% a pu être atteint après 4 jours. Si l'acétate correspondant est obtenu avec un bon excès énantiomérique, la conversion est faible par rapport au 50% théorique, ce qui réduit la pureté optique de l'alcool n'ayant pas réagi. C'est pourquoi, la première stratégie à partir de l'isomère *exo* **57** a été privilégiée.

Dans ces conditions, la conversion observée est meilleure (48%), la pureté optique des produits étant toujours excellente.³³³ Sur une échelle supérieure, un temps de réaction trop long a conduit à un début d'estérification de l'alcool résolu, d'où un rendement supérieur à 50% pour l'acétate, sans nuire pour autant à la pureté optique de l'alcool (Schéma 228).

³³⁰ On cherche ici à minimiser le nombre d'étapes après la résolution enzymatique.

³³¹ Amano Enzyme Europe Limite, Roudway House, Cromwell Park, Chipping Norton, Oxfordshire, Grande-Bretagne.

³³² En l'absence d'HPLC chirale au laboratoire, nous avons décidé d'évaluer dans un premier temps chacune de ces résolutions enzymatiques par la simple comparaison des pouvoirs rotatoires obtenus. Ici pour l'acétate, un bon accord est obtenu: $[\alpha]_D -5.2$ (c 1.28, CHCl₃), Litt -5.3 (c 1.03, CHCl₃).

³³³ pour l'alcool : $[\alpha]_D +99$ (c 1.16, CHCl₃), Litt +99 (c et solvant non précisés).

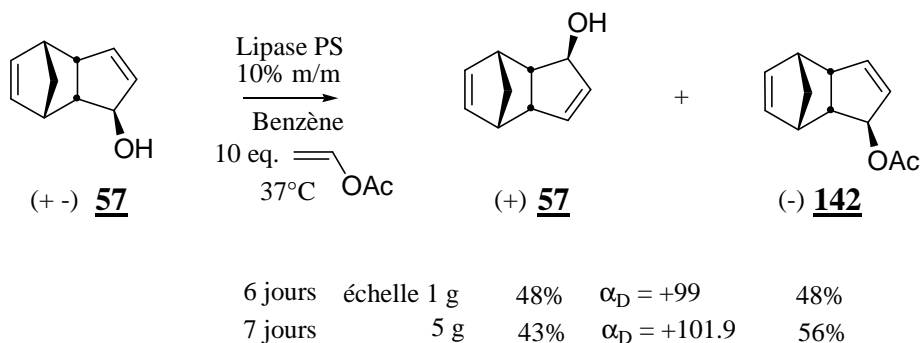


Schéma 228 : Résolution de l'alcool racémique *exo* **57**

L'alcool ainsi obtenu est oxydé en présence de MnO_2 activé pour conduire à l'énone correspondante (+)-**58** avec un rendement de 80% et une pureté optique³³⁴ supérieure à 98% après recristallisation. L'accès à cette énone **58** optiquement active est ainsi réalisé en deux étapes avec un rendement global de 38%³³⁵ (Schéma 229).

³³⁴ évaluée par HPLC chirale au laboratoire DCPH : $[\alpha]_D +140.8$ (*c* 0.9, MeOH) Litt : $+140.3$ (*c* 0.94, MeOH).

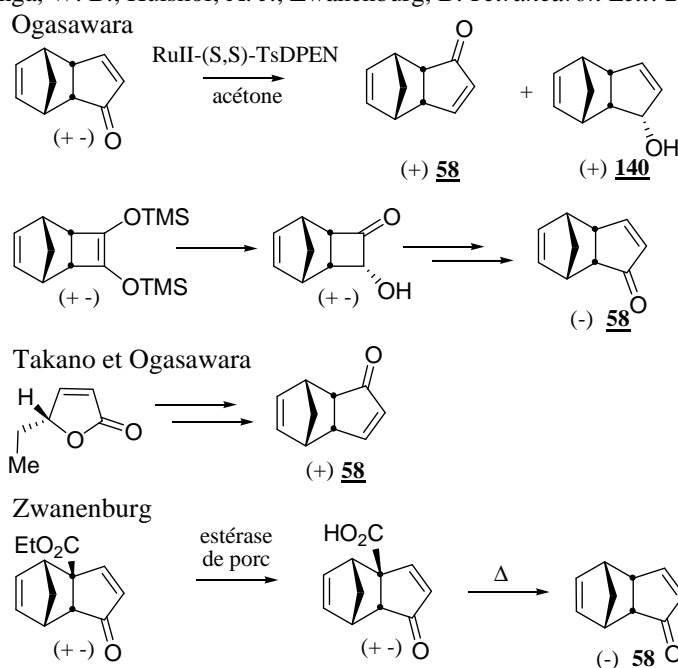
³³⁵ Parmi les autres méthodes de préparation de (+)-**140** et **58** :

Iura, Y.; Sugahara, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron* **1999**, 5735-5738.

Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 1399-1400.

Takano, S.; Inomata, K.; Ogasawara, K. *Chem Lett.* **1989**, 358-362.

Klunder, A. J. H.; Huizinga, W. B.; Hülshof, A. J.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 27, 2543-2546.



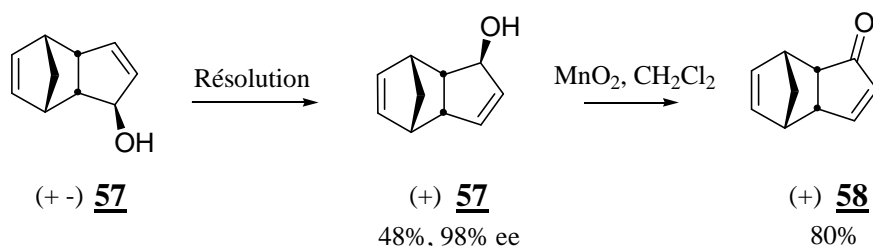


Schéma 229 : Résolution de l'énone (+)-58

Une fois la synthèse de l'énone (+)-58 achevée, il convenait de réaliser la synthèse de la 4-(*R*)-*t*-butyldimethylsilyloxy-2-cyclopentèn-1-one (+)-49.

B. Accès à l'énone activée (+)-49

La stratégie retenue,^{336,337} décrite dans *Organic Syntheses*, fait appel à une réaction de désymétrisation d'un composé *méso*–(*cis*-4-hydroxy-2-cyclopentényle acétate) par une enzyme de type acétylcholinestérase produite par une anguille (*electric eel acetylcholine esterase*) (Schéma 230).

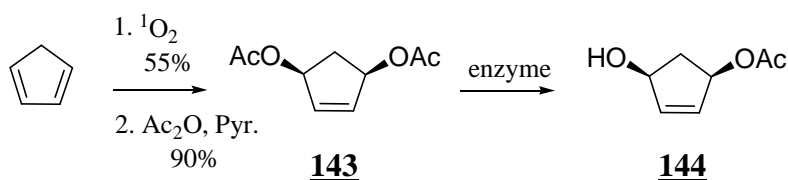


Schéma 230 : Hydrolyse stéréosélective du *cis*-diacétate 143

³³⁶ Deardorff, D. R.; Windham, C. Q.; Craig, C. L. *Org. Synth.* **1995**, 73, 25-35.

Paquette, L. A.; Heidelbaugh, T. M. *Org. Synth.* **1995**, 73, 44-49 et Paquette, L. A.; Earle, M. J.; Smith, G. F. *Org. Synth.* **1996**, 73, 36-43.

Basra, S.; Drew, M. G. B.; Mann, J.; Kane, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, 3592-3598.

³³⁷ Pour une illustration des différentes méthodes disponibles :

Myers, A. G.; Hammond, M.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3083-3086.

On pourra consulter plus particulièrement :

Basra, S. K.; Drew, M. G.; Mann, J.; Kane, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3592-3598.

Ghosh, A. J.; Liu, W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7908-7909.

Laumen, K.; Schneider, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5875-5878.

Deardorff, D. R.; Matthews, A. J.; McMeekin, D. S.; Craney, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1255-1256.

Johnson, C. R.; Bis, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7287-7290.

Une autre méthode,³³⁸ également proposée dans *Organic Syntheses*, est plus longue et comporte un risque d'épimérisation partielle lors de l'étape d'hydrolyse enzymatique sur grosse échelle comme le souligne Myers.³³⁹

Le diacétate *méso* a été obtenu par acétylation du *cis*-cyclopentadiénol, déjà obtenu lors de l'étude de la réaction de Diels-Alder, par oxydation du cyclopentadiène en présence d'oxygène singulet (50%, 2 étapes). Une autre stratégie proposée par Deardorff,³⁴⁰ moins directe mais plus fiable sur grosse échelle, consiste à ouvrir l'époxyde dérivé du cyclopentadiène en présence de Pd(PPh₃)₄ (Schéma 231).

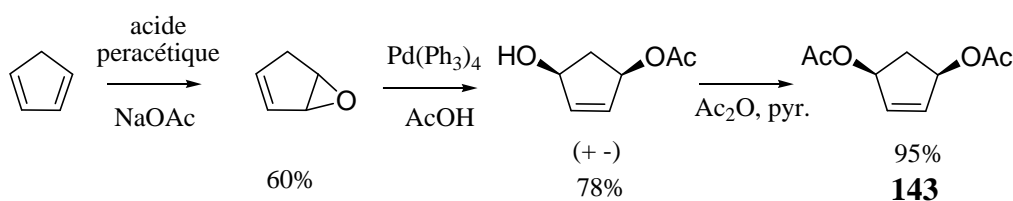
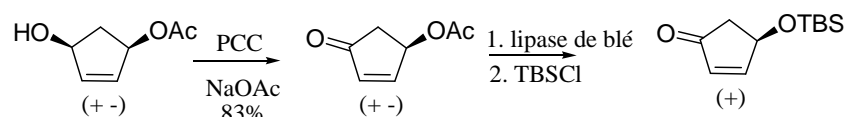


Schéma 231 : Alternative pour la synthèse du diacétate 143

En présence d'une quantité catalytique d'acétylcholine estérase, l'hydrolyse de **143** est totalement énantiosélective pour conduire au composé attendu avec un très bon rendement de 94%. L'alcool résultant est ensuite protégé sous la forme d'un éther de TBS (99%, **145**). L'acétate allylique est hydrolysé et l'alcool (-)-**146** obtenu est ensuite oxydé pour donner l'énone (-)-**49** avec un rendement de 71 % (2 étapes) et une pureté optique³⁴¹ de 96% (Schéma 232).

³³⁸ Paquette, L. A.; Earle, M. J.; Smith, G. F. *Org. Synth.* **1995**, 73, 36-43.

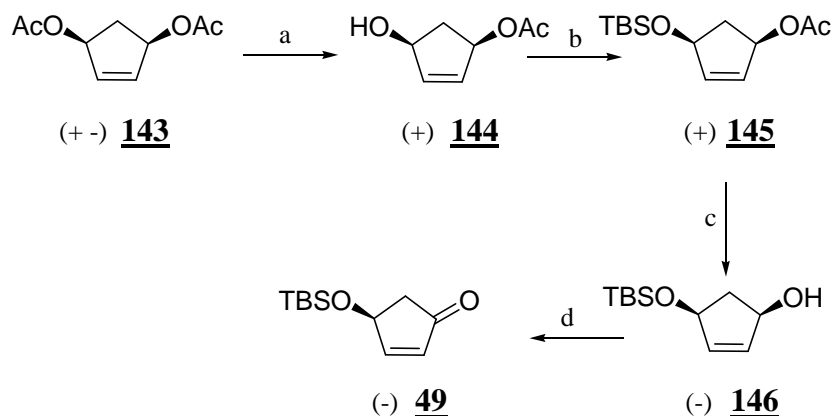
Paquette



³³⁹ Myers, A. G.; Hammond, M.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3083-3086.

³⁴⁰ Deardorff, D. R.; Myles, D. C. *Org. Synth.* **1989**, 67, 114-120.

³⁴¹ évaluée par HPLC chirale au laboratoire DCPH : Chiracel OJ Hex / *i*-PrOH : 1mL/min, 10.34 min.
 $[\alpha]_D -63.4$ (*c* 1.04, MeOH) Litt : -65.1 (*c* 0.94, MeOH).



Conditions et réactifs : (a) NaH_2PO_4 , NaN_3 , estérase 1000 unités, H_2O , 94%; (b) TBSCl , Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 , 99%; (c) K_2CO_3 , MeOH ; (d) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 71%, 2 étapes.

Schéma 232 : Synthèse énantiosélective de l'énone (-)-49

A ce stade, les deux partenaires de la réaction d'addition conjuguée ont donc été synthétisés en parallèle par résolution d'un mélange racémique ou désymétrisation enzymatique avec une excellente pureté optique dans les deux cas ($\geq 96\%$ ee) (Schéma 233).

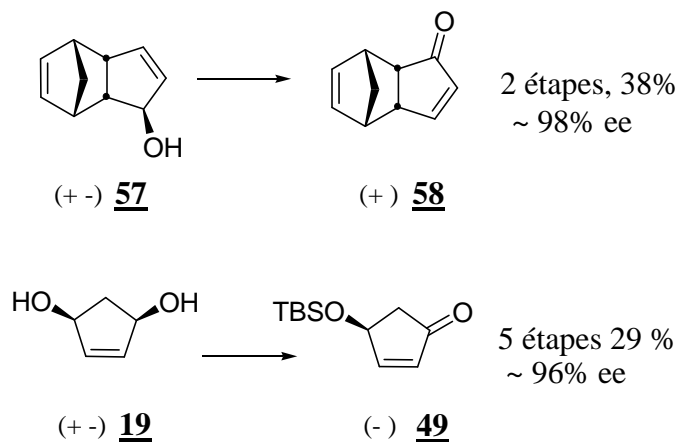
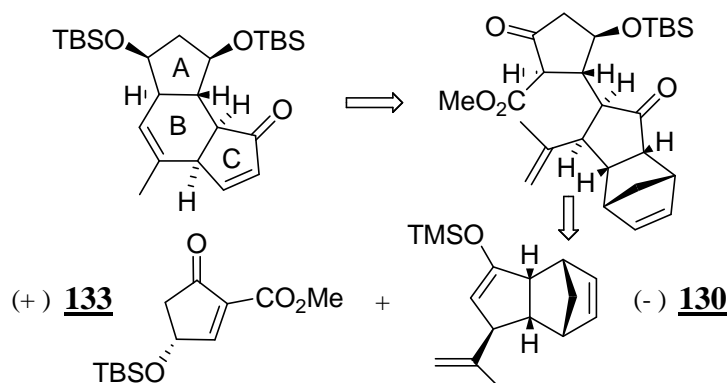


Schéma 233 : Synthèse de (+)-58 et (-)-49 en série énantiopure

Dans le cadre de la rétrosynthèse envisagée, ce sont les énantiomères (-) pour l'énone 58 et (+) pour l'accepteur de Michael 133 qui doivent être synthétisés. Au terme de la séquence décrite ci-dessous, c'est la paire opposée d'énantiomères qui a été préparée (Schéma 233). Ce choix a été guidé par le souci de préparer rapidement l'un ou l'autre des couples d'énantiomères.

• Enantiomères **souhaités**



• Enantiomères **synthétisés**

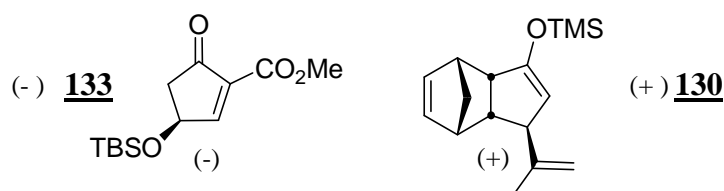


Schéma 234 : Synthèse du couple d'énantiomères antipodes

Si le nombre d'étapes pour préparer la 4-(*S*)-*t*-butyldimethylsilyloxy-2-cyclopentèn-1-one est identique à son énantiomère,³⁴² il n'en est pas de même pour l'énone (-)-**58** dont la synthèse nécessite un travail d'optimisation supplémentaire (Schéma 234).

En effet, il faut soit réaliser l'interconversion des deux énantiomères en deux étapes après réarrangement de Wharton, soit optimiser l'étape de résolution enzymatique. Dans le cas de l'acétate *exo*, un contrôle précis du temps de réaction est important tandis que pour son homologue *endo*, c'est le taux de conversion qui doit être encore amélioré (Schéma 235).

³⁴² Seul l'ordre d'enchaînement des étapes est inversé : après la réaction enzymatique, oxydation, hydrolyse de l'acétate et protection par un TBS.

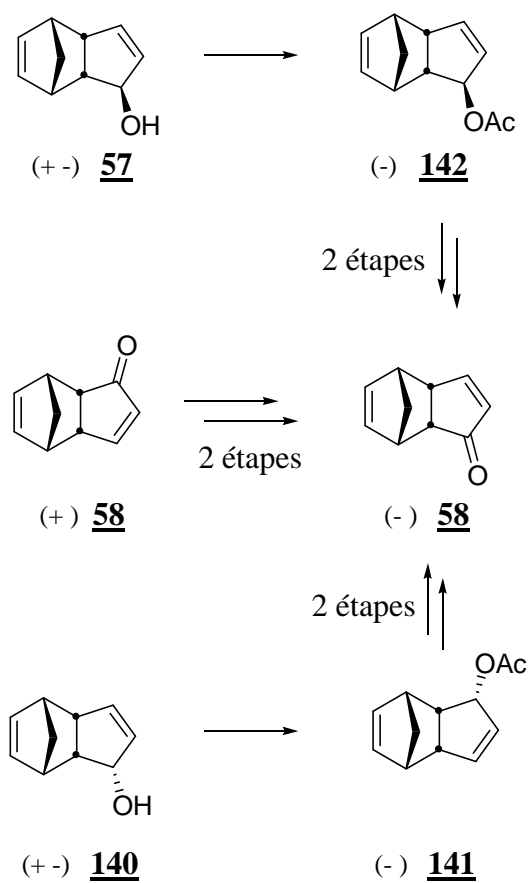


Schéma 235 : Etapes supplémentaires pour accéder à l'énantiomère (-)-**58** désiré

C. Fin de la synthèse des précurseurs énantio purs et addition-1,4

Disposant de ces deux composés optiquement purs, les synthèses de l'éther d'énol (+)-**130** et de l'énoate (-)-**133** correspondant ont été effectuées selon le schéma décrit en version racémique (Schéma 236).

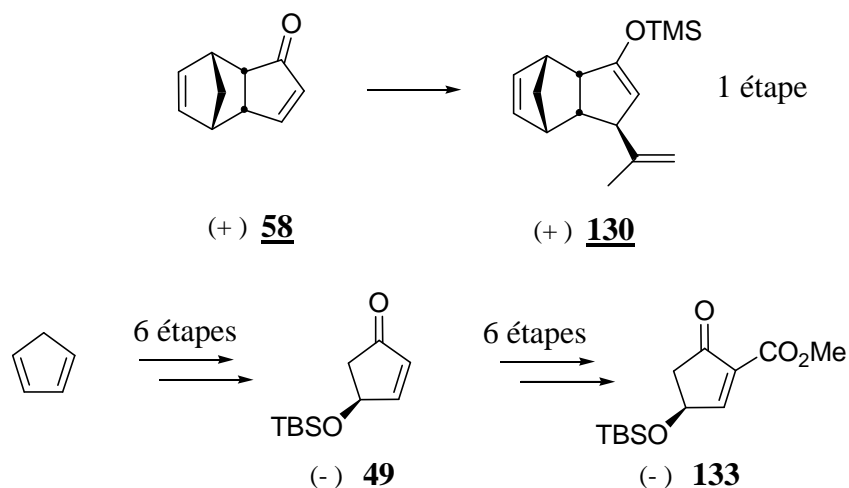


Schéma 236 : Synthèses en version chirale selon un schéma identique

Dans les conditions précédemment développées pour l'addition conjuguée, nous n'avons pas pu malheureusement observer de modification du nombre et du ratio des diastéréoisomères obtenus (toujours trois majoritaires) (Schéma 237).

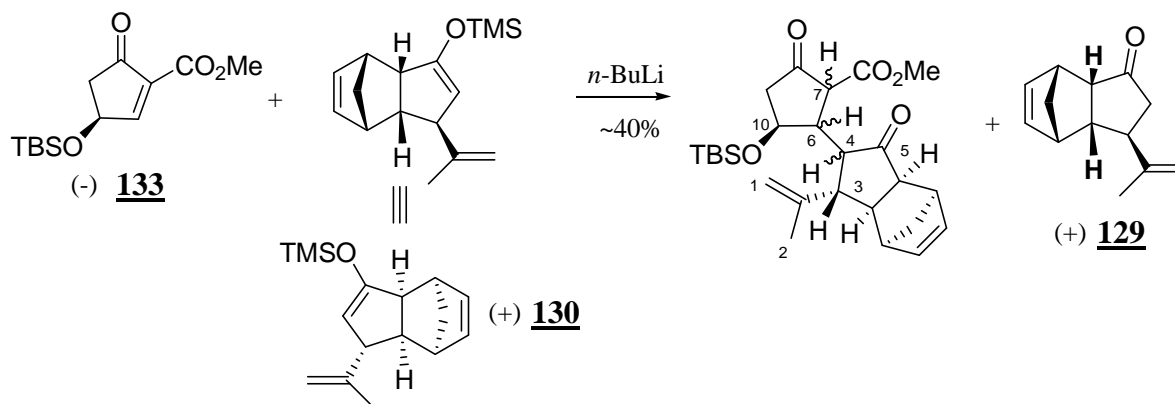


Schéma 237 : Addition conjuguée en version chirale

Cette synthèse en version optiquement active a été réalisée en parallèle de l'optimisation des essais relatifs à l'étape d'oxydation finale. Le résultat de cette addition conjuguée en version chirale n'a pu être reproduit par manque de produit de départ. Il reste donc encore à être confirmé après une nouvelle campagne de synthèse en version asymétrique.

Cependant, nous avons vu dans l'étude racémique que le diastéréoisomère dont les quatre centres asymétriques installés présentent la configuration souhaitée a pu être isolé pur. Ceci laisse donc entrevoir, moyennant la synthèse des partenaires de cette réaction de Michael dans la configuration adéquate, l'accès à l'énantiomère recherché, permettant ainsi la poursuite de cette synthèse asymétrique du tricycle ABC du FR182877 (Schéma 238).

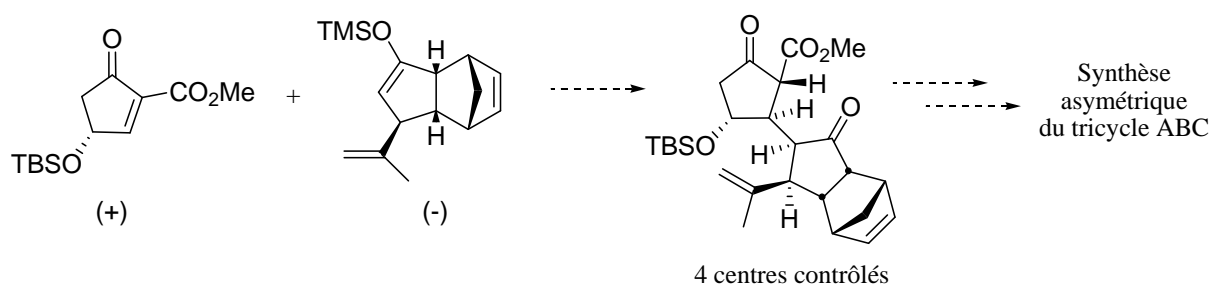


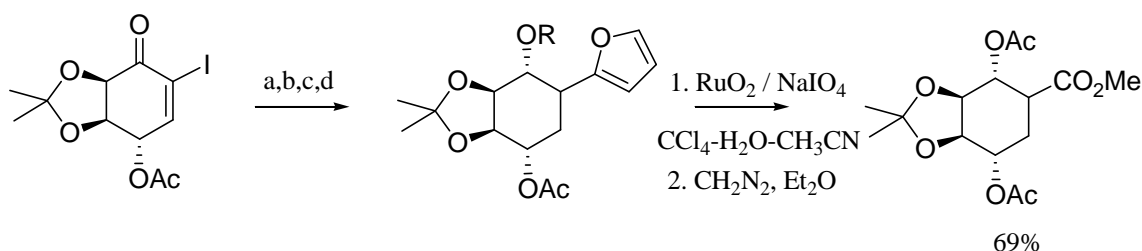
Schéma 238 : Structure de l'énantiomère recherché

D. Influence du groupe activant

La synthèse de l'accepteur de Michael **133** activé comportant quatre à six étapes, nous avons songé à étudier l'influence du groupe activant sur l'issue de l'addition conjuguée. Dans cette optique, l'introduction des groupes furanyle et vinyle en remplacement de l'ester a été envisagée^{343,344} compte tenu de la synthèse rapide des précurseurs.

1. Introduction du groupe furanyle

L'introduction d'un groupe furanyle a été considérée suite aux travaux de Johnson³⁴⁵ qui font appel au groupe furane comme équivalent masqué d'un ester. Une oxydation en présence de RuO₄ suivie de l'estérification de l'acide obtenu *in situ* conduit en effet à l'ester correspondant (Schéma 239).



Conditions et réactifs : (a) 2-tributylstannyl furane, Pd(PhCN)₂Cl₂, CuI, AsPh₃, NMP, TA, 99%; (b) NaBH₄, CeCl₃, - 78°C, 88%; (c) H₂ / Pd, 83 %; (d) Ac₂O, Pyr, 88%.

Schéma 239 : Utilisation du groupe furane comme ester masqué (Johnson)

Dans l'hypothèse où cette étape d'oxydation n'affecterait pas la double liaison conjuguée de notre système, il serait possible d'introduire rapidement le groupe ester souhaité.

³⁴³ Pour un exemple d'activation par une sulfone vis-à-vis de l'addition conjuguée : Yakura, T.; Tanaka, K.; Kitano, T.; Uenishi, J. Ikeda, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7715-7721.

On pourra également consulter :

Donaldson, R. E.; Saddler, J. C.; Byrn, S.; McKenzie, A. T.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2167-2188.

³⁴⁵ Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 919-922.

Par analogie, l'accès au système furanique conjugué a été réalisé en une étape avec un rendement de 57% par couplage de Stille entre le 2-tributylstannyl furane et le dérivé iodé vinylique **147** précédemment préparé (Schéma 240).

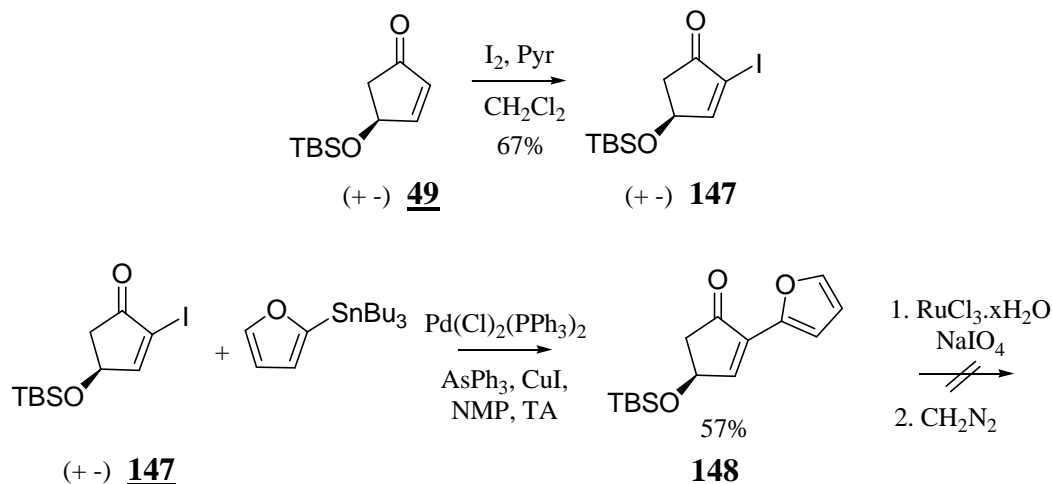


Schéma 240 : Tentative d'oxydation du furane conjugué en acide

Après réaction en présence de RuO_4 généré à partir du système $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O} / \text{NaIO}_4$,³⁴⁶ l'acide espéré (ou l'ester après traitement par le diazométhane) n'ont pas pu être isolés.³⁴⁷ La présence d'une fonction aldéhyde dans le brut de la réaction parmi les produits de dégradation suggère que la double liaison a également été clivée dans ces conditions. Ces résultats montrent donc qu'il n'est pas possible d'accéder à l'énoate **133** de cette façon.

En revanche, le composé **148** ainsi synthétisé constitue également un accepteur de Michael potentiel susceptible d'être engagé dans la réaction d'addition conjuguée.

Dans les conditions précédemment décrites, avec cet élément activé, un couplage est effectivement observé pour conduire à l'adduit correspondant **149** avec un rendement de 33% sous la forme, là encore, d'un mélange inséparable de quatre diastéréoisomères³⁴⁸ (Schéma 241).

³⁴⁶ Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.

³⁴⁷ Pour un exemple de conversion sur un système non saturé avec le mode opératoire : Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P.; Chen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3929-3940. Harmata, M.; Jones, D. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1578-1579.

Merino, P.; Franco, S.; Merchau, F.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5627-5630.

Aprile, C.; Gruttadanria, M.; Amato, M. E.; d'Anna, F.; LoMeo, P.; Riela, S.; Noto, R. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2241-2251.

³⁴⁸ Contrairement au cas avec un ester, l'évaluation du nombre de diastéréoisomères, dans un rapport comparable, est ici plus aisée par RMN ¹H et ¹³C.

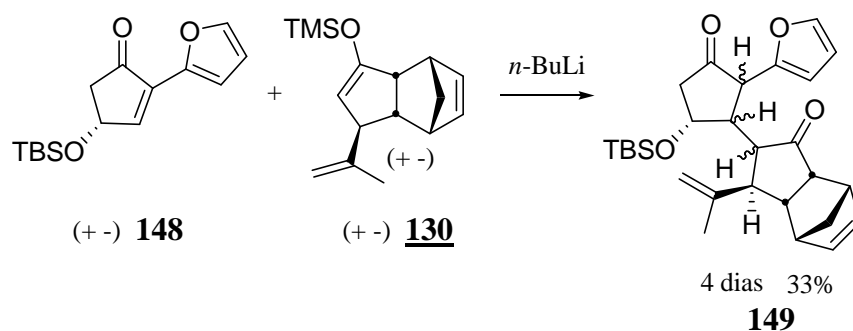


Schéma 241 : Addition en présence d'un furane

La présence de ces quatre diastéréoisomères parmi les huit possibles confirme³⁴⁹ à nouveau le rôle orienteur des OTBS. En présence de ce groupe furanyle, le rendement de la réaction d'addition conjuguée chute (33% contre 42% pour l'ester). En revanche, et contrairement au cas précédent en présence d'un ester, ce sont bien quatre et non trois diastéréoisomères qui sont obtenus. L'épimérisation supposée de l'un des diastéréoisomères formés, intervenue dans le cas de l'ester ne se produirait pas ici avec un groupe furane.

2. Introduction du groupe vinylique

Toujours dans la même optique d'évaluer l'influence du groupe activant porté par l'accepteur de Michael, le composé modèle **150** présentant un substituant vinylique a été préparé³⁵⁰ (Schéma 243) par analogie avec la synthèse du dérivé furanyle **148**. L'avantage d'un tel précurseur est de permettre, en cas de succès de la réaction d'addition conjuguée, un accès rapide au substrat de la réaction de métathèse envisagée par la suite pour construire le cycle B du FR182877 (Schéma 242).

³⁴⁹ En l'absence d'une détermination précise de la structure de ces diastéréoisomères, il s'agit seulement d'une hypothèse vraisemblable compte tenu du nombre de diastéréoisomères et des résultats précédents.

³⁵⁰ Pour un exemple d'addition conjuguée sur un composé de type cyclopenténone présentant un groupement vinylique : Che, C.; Layton, M. E.; Sheehan, S. M.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7424-7425.

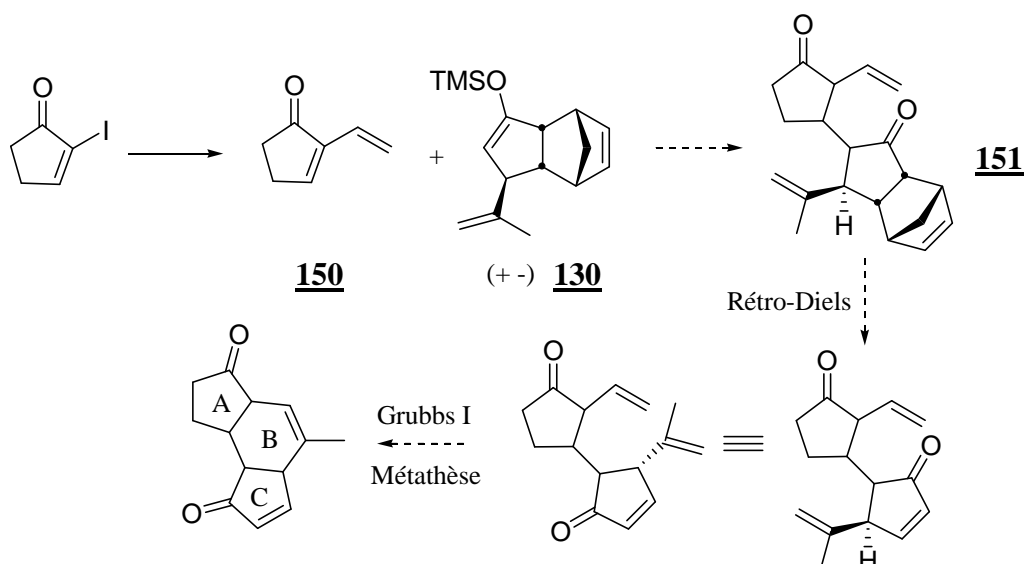


Schéma 242 : Projet de synthèse d'un modèle du tricycle ABC par métathèse

La synthèse du composé modèle **150** a été réalisée en s'inspirant de la séquence adoptée pour le groupe furane. Aucun produit d'addition n'a pu être cependant obtenu dans ce cas, seule l'hydrolyse de l'éther d'énol silylé de départ étant constatée.

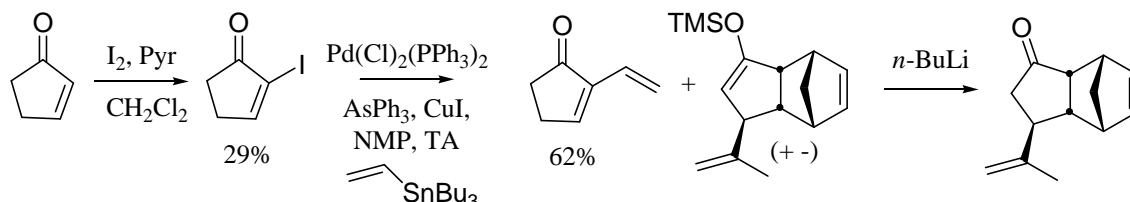


Schéma 243 : Introduction (non optimisée) d'un groupe vinyle et tentative d'addition

Ces deux exemples montrent que le choix d'utiliser un ester comme élément activant est important car d'autres groupes comme le vinyle (pour lequel aucune réaction n'est observée) ou un furane (pour lequel les rendements chutent) ne sont pas suffisants.

Si l'intérêt du groupe ester a été démontré, la synthèse de l'accepteur activé correspondant **133** doit encore être optimisée pour permettre une étude plus approfondie de la réaction avec notamment la caractérisation de l'ensemble des diastéréoisomères formés.

E. Ce qu'il reste à accomplir

On a vu que moyennant le choix des configurations des deux partenaires de la réaction de Michael, il est possible d'accéder au composé présentant la configuration relative souhaitée au niveau des quatre centres asymétriques nouvellement créés.

A ce stade, la stratégie envisagée pour accéder au précurseur de la réaction de métathèse serait de réaliser une réduction chimiosélective du groupe ester par rapport aux cétones pour accéder à l'aldéhyde et ensuite à l'alcène correspondant.

Fujisawa^{351,352} a développé une méthode de réduction chimiosélective d'acide carboxylique en aldéhyde en présence d'un hydrure encombré : $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ et du sel de Vielsmeyer (Schéma 244).

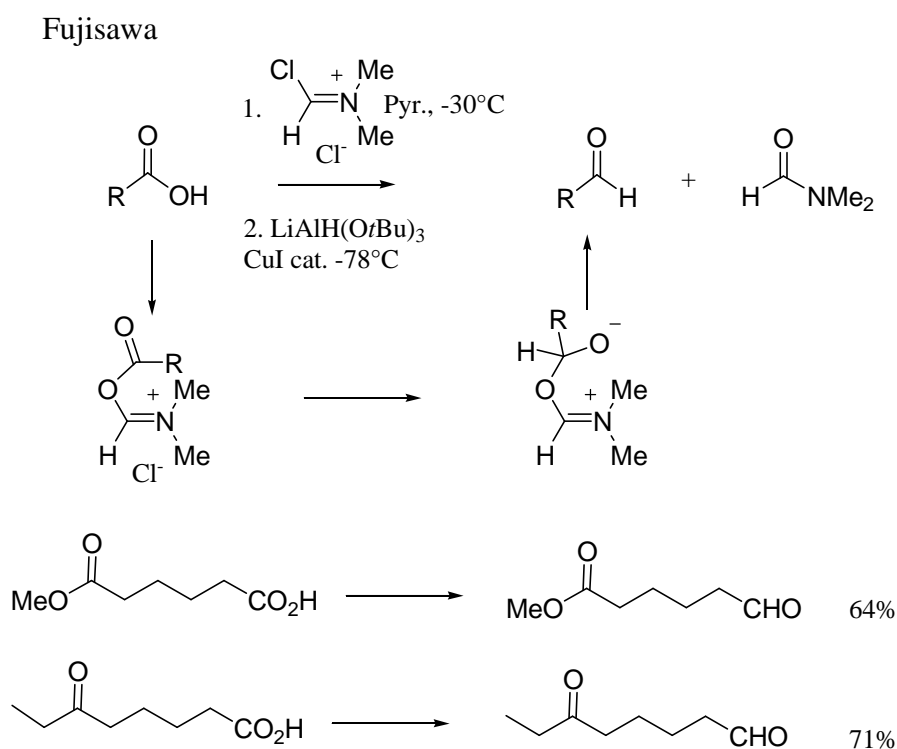


Schéma 244 : Réduction chimiosélective d'un acide en aldéhyde par Fujisawa

³⁵¹ Fujisawa, T.; Mori, T.; Tsuge, S.; Sato, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1543-1546.

³⁵² Ebert, G. W. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1527-1531.

Une fois cette transformation effectuée, il conviendra alors de procéder à la suppression du système ponté selon une réaction de rétro Diels-Alder. Plusieurs méthodes peuvent être envisagées en conditions thermiques³⁵³ ou en présence d'un acide de Lewis selon les conditions mises au point par Grieco.³⁵⁴

Dans le cas où les conditions requises pour effectuer une telle réaction ne seraient pas compatibles avec notre substrat, on pourrait faire appel à un système ponté analogue pentaméthylé développé par Grieco.³⁵⁵ En présence d'un acide de Lewis, la réaction de cyclo-réversion s'en trouve alors nettement facilitée (Schéma 245).

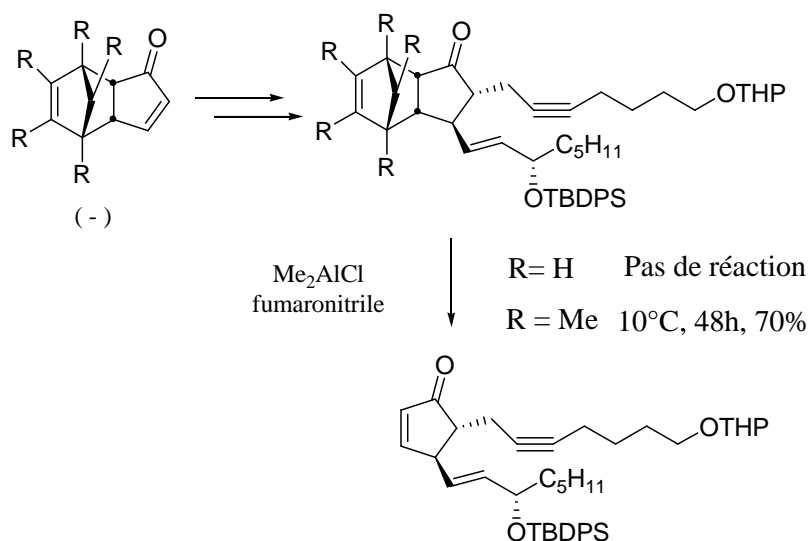


Schéma 245 : Une réaction de rétro Diels-Alder facilitée (Grieco)

³⁵³ Pour une revue récente : Klunder, A. J. H.; Zhu, J.; Zwanenburg, B. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1163-1190.

Pyrolyse éclair ou très hautes températures (>300 °C) :

Pour une revue : Ichihara, A. *Synthesis* **1987**, 207-223 et Lasne, M. C.; Ripoll, J. L. *Synthesis* **1985**, 121-143.

Reflux d'un solvant à haut point d'ébullition :

Diphényl éther:

Takano, S.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1909-1910.

Takasu, K.; Mizutani, S.; Noguchi, M.; Makita, K.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4112-4119.

Kanada, R. M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3631-3635.

o-dichlorobenzène :

Takano, S.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5982-5984.

Banwell, M.; Hockless, D.; Jarrott, B.; Kelly, B.; Knill, A.; Longmore, R.; Simpson, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 3555-3558.

Ihara, M.; Fujiwara, Y.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6416-6421.

Mitsuya, M.; Ogino, Y.; Ohtake, N. *Tetrahedron* **2000**, 56, 9901-9907.

³⁵⁴ **Anhydride Maléique, fumaronitrile / acide de Lewis :**

MeAlCl₂ : Grieco, P. A.; Abood, N. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 6008-6010.

Marchueta, I.; Montenegro, E.; Panov, D.; Poch, M.; Verdager, X.; Moyano, A.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6405-6409.

Bernardes, V.; Kann, N.; Riera, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6670-6671.

BF₃-OEt₂ : McIntosh, J. M.; Cassidy, K. C.; *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, 2, 1053-1062.

³⁵⁵ Grieco, P. A.; Abood, N. *Chem. Commun.* **1990**, 410-412.

Marchand, A. P.; Vidyasagar, V.; Suri, S. C.; Thomas, R. D.; Ellington, D. H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3751.

Le schéma suivant résume donc l'essentiel des transformations synthétiques à réaliser avant d'atteindre le substrat de métathèse **RET1** pour la formation du tricycle ABC (Schéma 246).

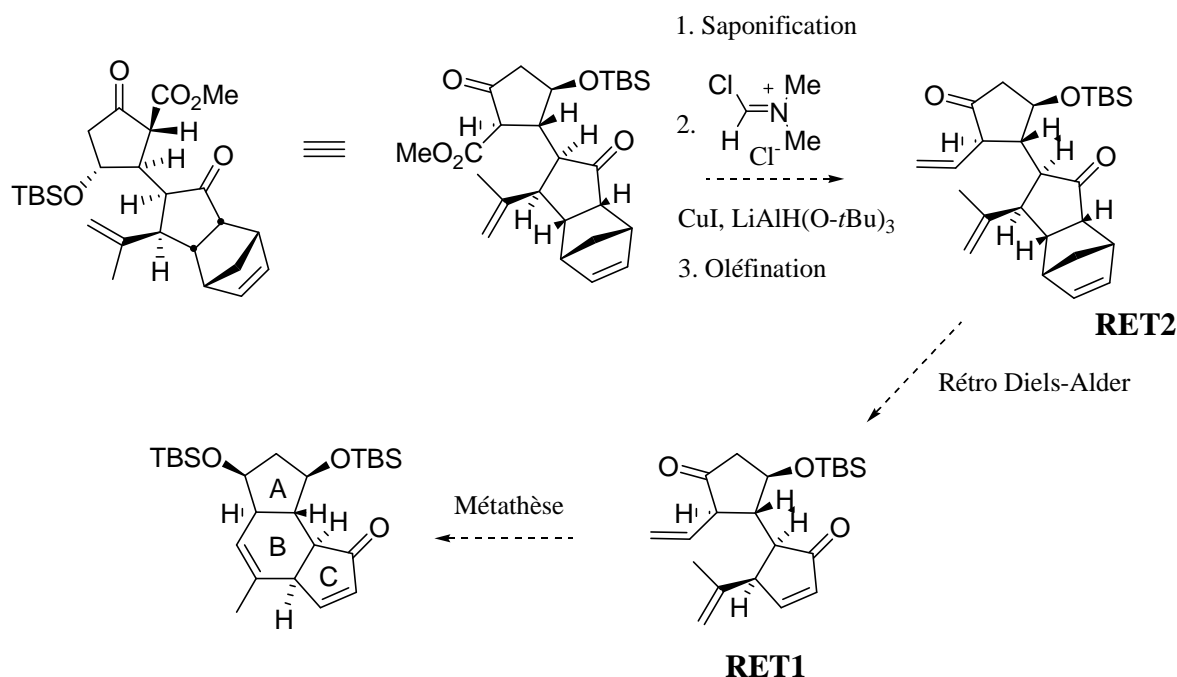


Schéma 246 : Ce qu'il reste à accomplir

Cette étude souligne le potentiel de cette stratégie pour accéder aux précurseurs de l'addition conjuguée en version chirale. En reconsidérant cette voie, la synthèse des couples d'énantiomères souhaités pourra donc être rapidement réalisée moyennant deux étapes supplémentaires pour la synthèse de l'énone (+)-**49**. En optimisant les conditions d'addition conjuguée et/ou en épimérisant les autres diastéréoisomères formés pour converger vers celui souhaité (déjà isolé pur), il serait alors possible de poursuivre sur cette voie pour réaliser la synthèse asymétrique du tricycle ABC du FR182877.

A ce titre, compte tenu des difficultés rencontrées, différentes alternatives pour la synthèse de l'énoate **133** ont été envisagées et testées à titre exploratoire en complément de la stratégie de première génération détaillée précédemment. L'exposé de ces travaux est reporté en Annexe 2 de ce chapitre.

Conclusion et Perspectives

L'ensemble de ces résultats (Cf Schéma récapitulatif page suivante : Schéma 249) montre en conséquence la nécessaire activation de l'accepteur de Michael envisagé pour observer une addition. Le contrôle de la stéréochimie des centres nouvellement créés sur ce type de système n'est cependant pas total. Des études complémentaires doivent encore être menées afin de déterminer en détail la structure des produits obtenus avant d'optimiser le contrôle de la configuration des centres asymétriques. Dans cette optique, la synthèse de l'accepteur de Michael **133** devra également être optimisée voire reconsidérée à la lumière des travaux préliminaires réalisés et présentés en **annexe 2** dans le but de développer un accès plus rapide à ce composé.

Néanmoins, le diastéréoisomère présentant la configuration recherchée d'après la rétrosynthèse initialement envisagée a pu être isolé et caractérisé, laissant ainsi entrevoir la possibilité d'accéder à un précurseur avancé du tricycle ABC du produit naturel.

Perspectives : Introduction d'un substituant sur l'éther d'énol silylé **130**

On a vu dans l'exemple de Mehta (Schéma 190) que la seconde alkylation du système ponté sur un système déjà substitué conduit exclusivement à un seul adduit. Par analogie, l'idée serait ici de réaliser l'addition conjuguée sur un éther d'énol substitué au préalable par un groupement (type Br ou TMS) qui pourrait être enlevé par la suite à l'issue de la réaction d'addition conjuguée sur l'énoate **133**. Un contrôle total de la face d'attaque de l'énolate selon la face *exo*, pourrait être alors favorisé (Schéma 247).

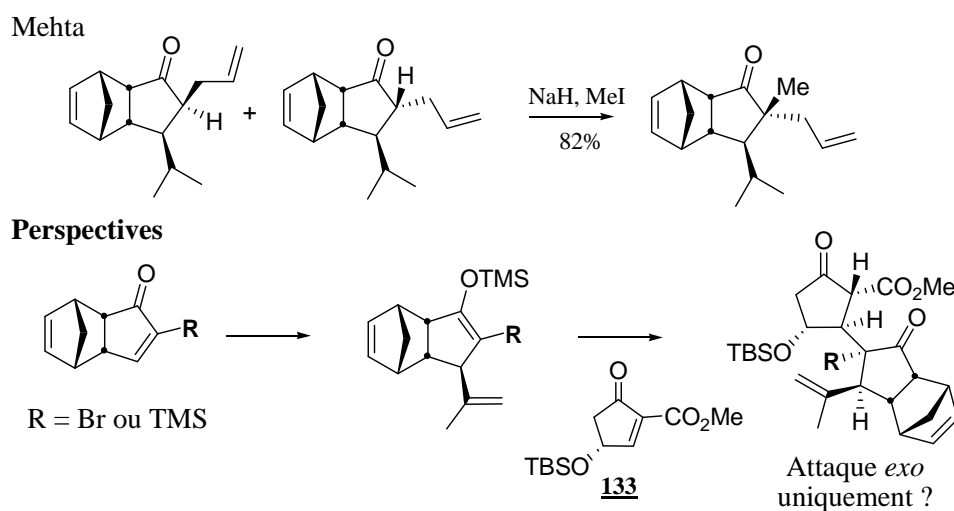


Schéma 247 : Perspectives par analogie ave Mehta

Perspectives : Vers un précurseur tricyclique modèle

Afin de tester l'étape clé de fermeture du cycle B par métathèse, une étude préliminaire a été menée en s'affranchissant du pont et du groupement OTBS pour accéder rapidement à un précurseur modèle du système tricyclique **RET1**.

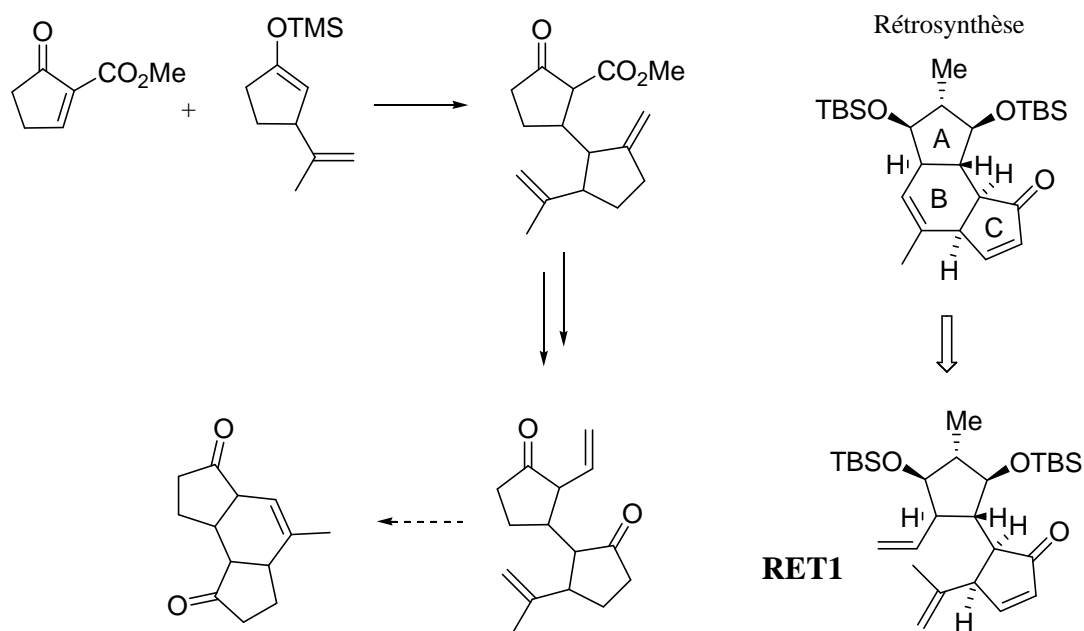


Schéma 248 : Construction d'un tricycle ABC modèle

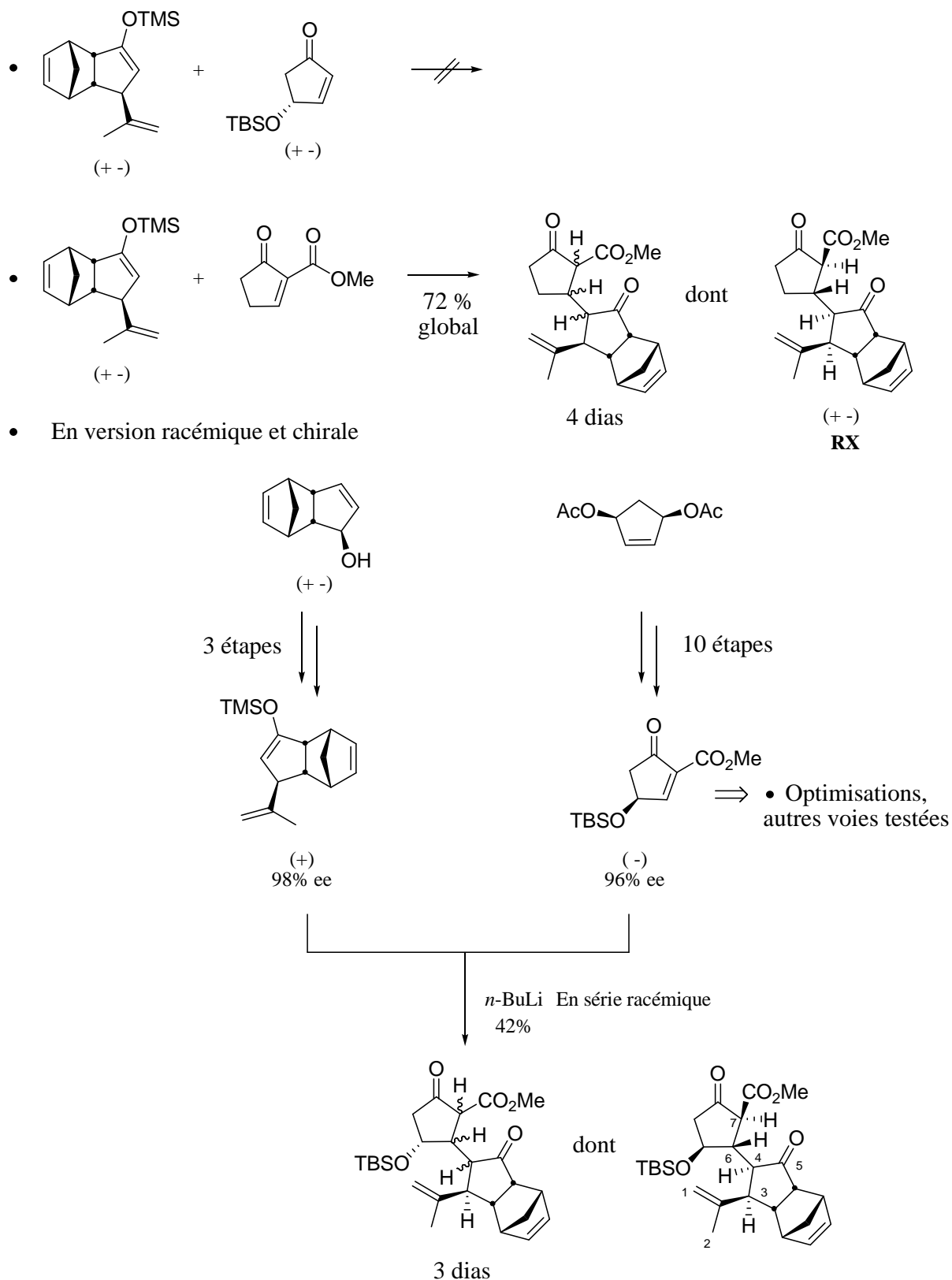


Schéma 249 : Principaux résultats obtenus

La réaction d'addition de Michael a ainsi été réalisée en présence de l'éther d'énol silylé **129bis**, synthétisé à partir de la 2-cyclopenténone. Dans ces conditions, l'adduit attendu est obtenu sous la forme d'un mélange inséparable (1:1) de deux diastéréoisomères avec un rendement de 54% (Schéma 250), la stéréochimie *trans* au niveau des centres C-4/C-8 et C-9/C-10 étant la plus vraisemblable, la jonction C-8/C-9 n'étant en revanche pas contrôlée dans ce modèle simplifié.

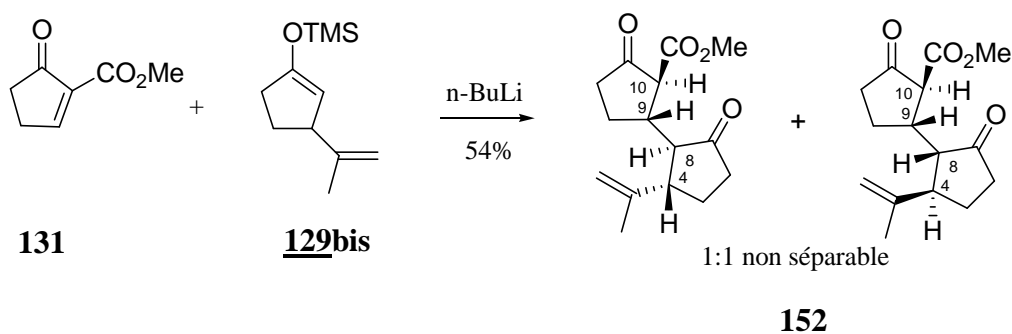
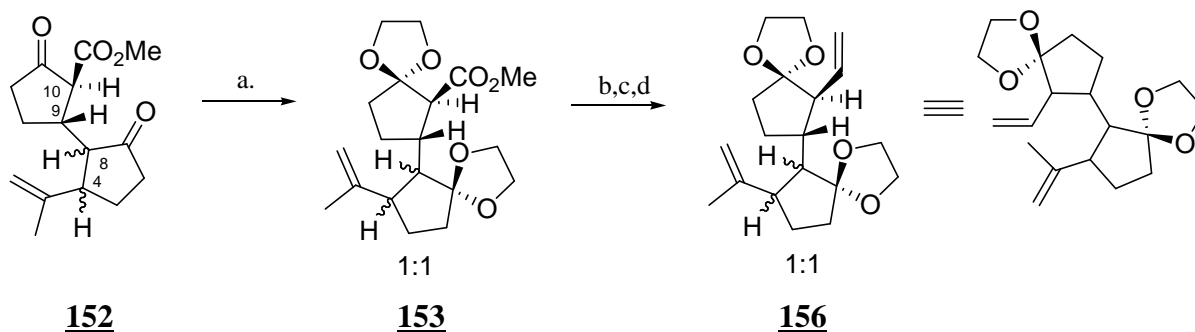


Schéma 250 : Addition conjuguée sur une échelle préparative

Réalisée à partir de précurseurs commerciaux, cette réaction permet d'obtenir une quantité suffisante de produits pour poursuivre la synthèse. Sans tester la méthode évoquée précédemment (note 351) de réduction sélective d'un acide en présence de deux groupements cétone, l'adduit **152** a été protégé sous la forme de deux groupements acétals. La fonction ester est ensuite réduite en présence de LAH.³⁵⁶ L'alcool **154** obtenu est alors oxydé avec le réactif de Dess-Martin pour conduire à l'aldéhyde **155** correspondant, lui-même engagé dans une réaction d'oléfination. L'alcène **156** a ainsi été obtenu avec un bon rendement global de 54% sur 4 étapes sans purification intermédiaire (Schéma 251).

³⁵⁶ Le Dibal-H n'a pas été utilisé dans l'hypothèse où celui-ci pourrait induire une ouverture dans le même temps du groupe acétal adjacent : Paquette, L. A.; Annis, G. D.; Schostarez, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6646-6653.



conditions et réactifs : (a) éthylène glycol, PTSA, benzène, Δ 4h; (b) LAH, ether, 0°C; (c) Dess-Martin, CH_2Cl_2 , 0°C; (d) $\text{Ph}_3\text{PCH}_3^+$, Br^- , BuLi, 0°C; 54% 4 étapes.

Schéma 251 : Synthèse d'un précurseur modèle de tricycle ABC

La réaction de métathèse suivante a été réalisée dans un premier temps directement sur le composé **156** doublement protégé par une fonction acétal en présence de 20 mol% du catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération. A température ambiante dans le DCM, la réaction n'avance pas alors que la conversion est très lente au reflux du système. A plus haute température en revanche, au reflux du dichloroéthane, après 24 h de reflux, la réaction est quasiment totale. Deux nouveaux produits (inséparables) sont alors observés, contaminés par un produit actif en UV dont la structure n'a pas été déterminée. Même si cette réaction n'a pu être réalisée que sur petite échelle (35 mg, rendement non calculé), une étude par RMN du carbone a permis de montrer qu'il s'agit vraisemblablement du produit cyclisé sous la forme de deux diastéréoisomères. Les fonctions acétals sont ensuite clivées en milieu acide pour libérer les fonctions cétones. A ce stade, les deux produits cycliques peuvent être distingués par CCM et séparés (Schéma 252).

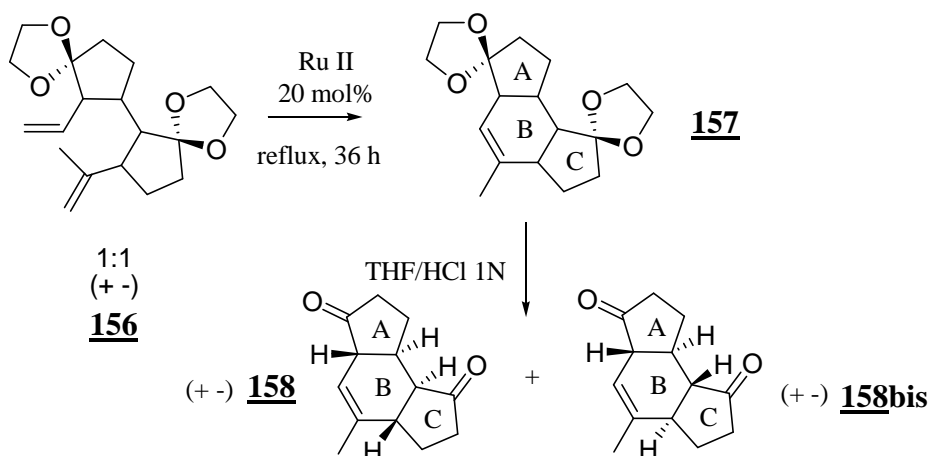


Schéma 252 : Réactions de métathèse et séparation des produits tricycliques

Ces premiers résultats, obtenus sur un modèle très simple (sans contrôle de la configuration relative des centres C-4 et C-8) montrent donc qu'une telle stratégie de construction du cycle B par métathèse pourrait effectivement être envisagée.

Après avoir exploré la première étape-clé de cette rétrosynthèse fondée sur une réaction de Michael, il reste donc à poursuivre cette étude pour aborder la réaction de métathèse, seconde étape déterminante de ce schéma rétrosynthétique pour la synthèse énantiosélective du tricycle ABC du FR182877.

IV. Annexe 1

Parallèlement à l'approche envisagée en milieu basique, une stratégie se fondant sur une réaction de type tandem Mukaiyama-Michael,³⁵⁷ en présence d'un acide de Lewis a été envisagée (Schéma 253).

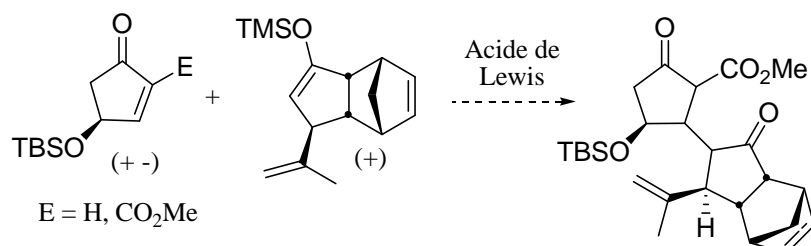


Schéma 253 : Alternative Mukaiyama-Michael

Loh³⁵⁸ et Sankararaman³⁵⁹ ont décrit de telles réactions en présence de trichlorure d'indium ou de perchlorate de lithium³⁶⁰ (Schéma 254).

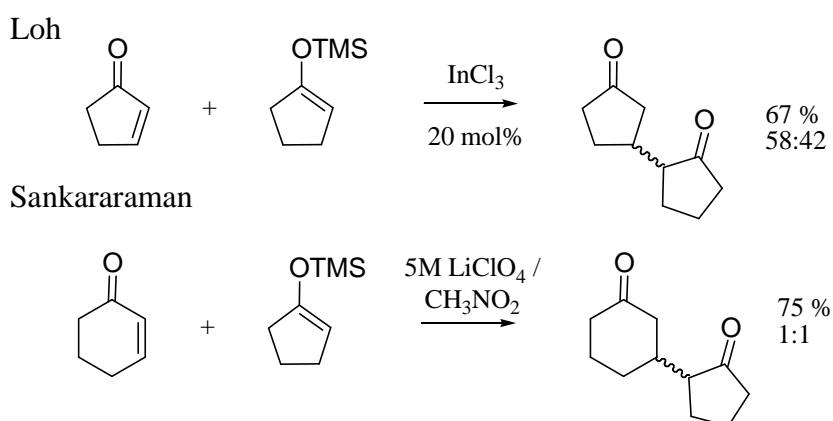


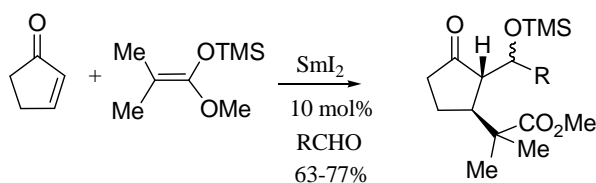
Schéma 254 : Travaux de Loh et Sankararaman

³⁵⁷ Prowokorow, I.; Stepanenko, W.; Wicha, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2727-2735 et références citées.

³⁵⁸ Loh, T. P.; Wei, L. L. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7615-7624.

³⁵⁹ Sankararaman, S.; Sudha, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2155-2157 et Sankararaman, S.; Saraswathy, V. G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5024-5028.

³⁶⁰ Collin utilise SmI₂ pour des réactions semblables sur des acétals de cétène silylés toutefois plus réactifs: Giuseppone, N.; Courtaux, Y.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7845-7848 et Giuseppone, N.; Collin, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8989-8998.



Dans ces conditions, en présence ou non d'un ester sur l'accepteur de Michael, aucun produit d'addition conjuguée n'a été obtenu. Seul l'hydrolyse de l'éther d'énol est observée au terme de ces essais préliminaires (Schéma 255).

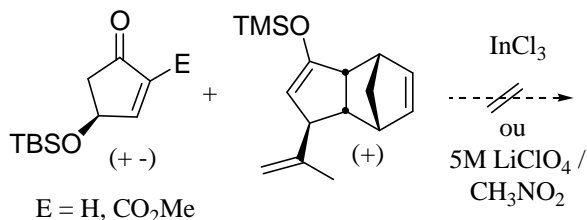


Schéma 255 : Tentative Mukaiyama/addition conjuguée

Dans ce contexte, il a été décidé de se concentrer sur la voie Michael en milieu basique en l'absence d'une étude plus approfondie concernant la nature des acides de Lewis utilisés ainsi que les conditions de réaction testées.

V. Annexe 2

Etudes prospectives

L'ensemble des réactions détaillées ici est plus un recueil des différentes solutions envisagées et des essais préliminaires qu'une véritable étude du potentiel et de la viabilité de chacune de ces réactions. On pourra néanmoins, à la lumière de cette étude, opérer une première sélection de ces réactions lorsque la question de resynthétiser du produit de départ se posera.

A. Voie Baylis-Hillman

La première stratégie auxiliaire consiste à faire appel à une réaction de Baylis-Hillman³⁶¹ en présence de formaldéhyde. Dans les conditions décrites récemment par Cheng,³⁶² deux produits ont été obtenus majoritairement (38%) sous la forme d'un mélange inséparable de deux isomères dont l'alcool attendu. Une déprotection partielle du OTBS a également été observée au vu des CCM³⁶³ (Schéma 256).

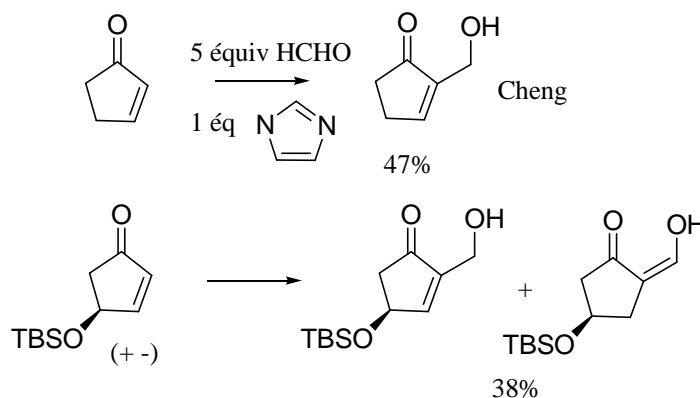


Schéma 256 : Essai de réaction de Baylis-Hillman

Dans ces conditions, cette voie n'a pas été poursuivie.

³⁶¹ Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-892.

³⁶² Luo, S.; Zhang, B.; He, J.; Janczuk, A.; Wang, P. G.; Cheng, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7369-7371.

³⁶³ Ce produit de déprotection provient soit du réactif, du produit ou des deux et n'a pas été identifié.

B. Voie carbonylation

Une autre option consiste à accéder directement au produit attendu par une réaction de carbonylation dans le MeOH par analogie avec les travaux de Rodrigo³⁶⁴ et Kishi³⁶⁵ (Schéma 257).

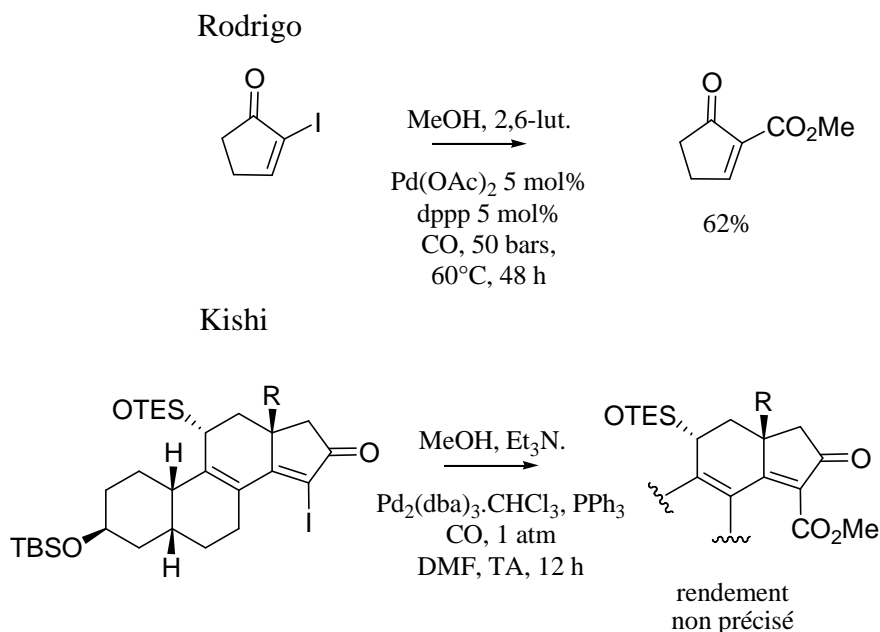


Schéma 257 : Carbonylation par Rodrigo et Kishi

Réalisé sur le dérivé iodé plus réactif³⁶⁶ en collaboration avec F. Mercier au DCPH à l'Ecole Polytechnique, un premier essai n'a pas donné les résultats escomptés après deux jours de chauffage à 100°C, dans le DMF, sous une pression de 15 bars de CO, en présence du système $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Seuls les produits de dégradation ont été obtenus. Par manque de temps, cette voie particulièrement directe a été provisoirement écartée (Schéma 258).

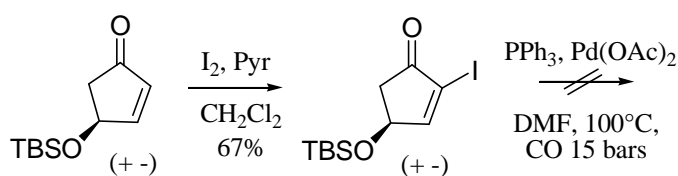


Schéma 258 : Tentative de carbonylation

³⁶⁴ Souza, F. E. S.; Sutherland, H. S.; Carlini, R.; Rodrigo, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6568-6570.

³⁶⁵ Grinsteiner, T. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8337-8340.

³⁶⁶ Préparé d'après :

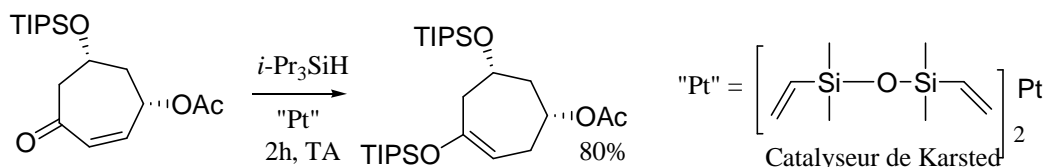
Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Brau, M. P.; Senanayake, C. B. W.; Wovkulich, P. M.; Uskoković, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 917-918.

Negishi, E. I.; Tan, Z.; Liou, S. Y.; Liao, B. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10197-10207.

C. Voie C-alkylation d'un énolate

Adoptant ici une approche suggérée par Aubé,³⁶⁷ l'hydrosilylation de l'énone **AN1** en présence du catalyseur de Karstedt³⁶⁸ permettait également d'accéder à l'éther d'énol **AN2** de façon régiosélective³⁶⁹ (Schéma 259).

Johnson



Aubé

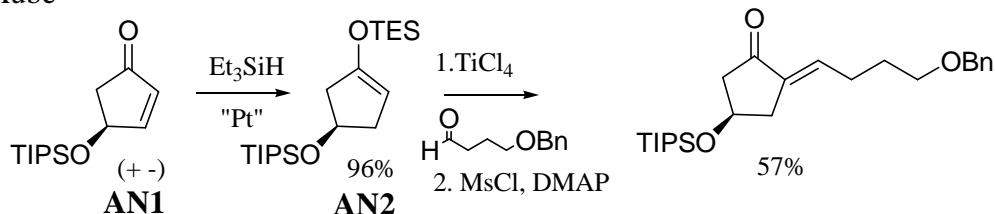


Schéma 259 : Hydrosilylation régiosélective des énones par Johnson et Aubé

Par analogie avec les travaux de Mander,³⁷⁰ après un traitement au MeLi ou au *n*-BuLi, l'énolate résultant pourrait être piégé par le méthylcyanoformate^{371,372} pour conduire au β -céto-ester correspondant avant introduction de la double liaison grâce à la chimie du sélénium (Schéma 260).

Mander

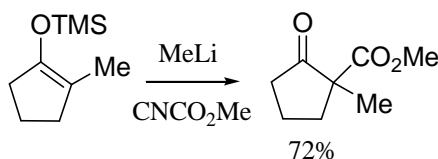


Schéma 260 : C-Alkylation avec le réactif de Mander

³⁶⁷ Gracias, V.; Zeng, Y.; Desai, P. Aubé, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4999-5001.

³⁶⁸ Un complexe de platine avec le divinyltétraméthylidisiloxane.

³⁶⁹ Johnson, C. R.; Raheja, R. K. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2287-2288.

³⁷⁰ Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5425-5428.

³⁷¹ Pour une revue sur l'alkylation des énols et énolates : Caine, D., *In Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Ed. Pergamon Press. Oxford, **1991**, Vol 3, 1-64.

³⁷² Pour un mode opératoire :

Schuda, P. F.; Phillips, J. L.; Morgan, T. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2742-2751.

Miyaoka, H.; Watanubi, T.; Saka, Y.; Yamada, Y. *Tetrahedron* **1995**, 51, 8749-8756.

Un premier essai (réalisé sur un dérivé protégé par un TIPS dans le but de comparer avec l'article de référence) a permis d'obtenir l'éther d'énol silylé avec un rendement de 31%. Les tentatives de C-alkylation n'ont toutefois pas encore été menées (Schéma 261).

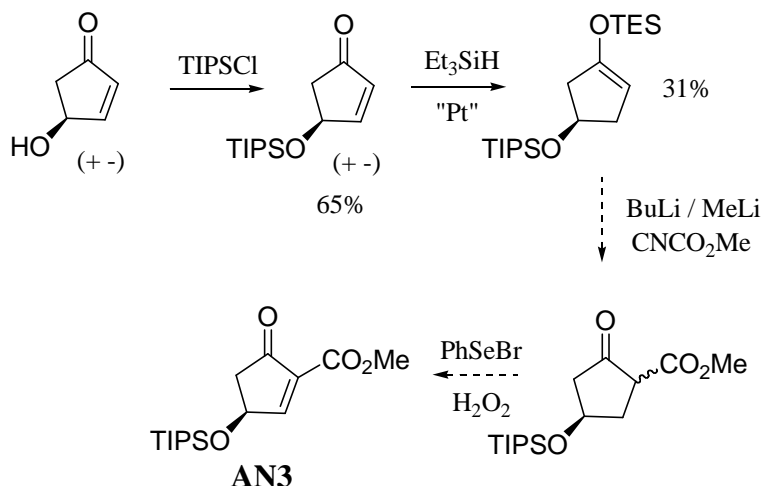


Schéma 261 : Voie de synthèse de AN3 *via* une hydrosilylation

D. Voie PhSeTMS

Parallèlement à cette étude, il a été envisagé d'utiliser l'intermédiaire avancé **AN4** décrit par Myers³⁷³ (Schéma 262) dans la synthèse de la néocarzinostatine.

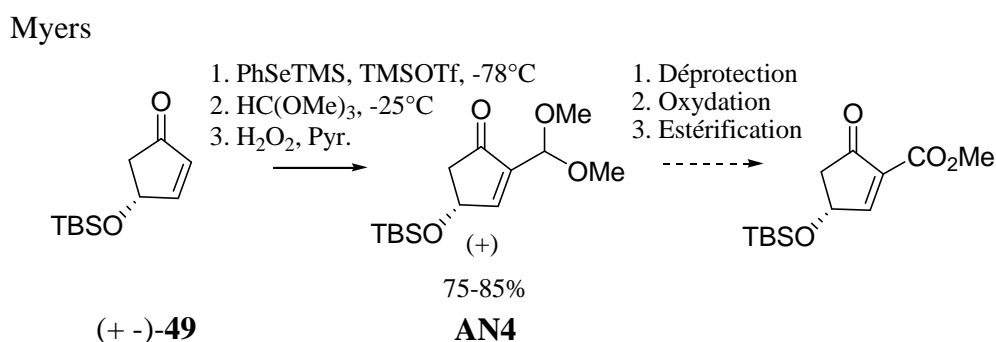


Schéma 262 : Synthèse de la cyclopenténone protégée AN4 par Myers

³⁷³ Myers, A. G.; Glatthar, R.; Hammond, M.; Harrington, P. M.; Kuo, E. Y.; Liang, J.; Schaun, S. C.; Wu, Y.; Xiang, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5380-5401.

Une étape de déprotection de l'acétal suivie d'une oxydation de l'aldéhyde obtenu en acide et de sa conversion en ester conduirait au composé espéré. La stratégie optimisée ici par Myers se fonde sur la méthode développée par Noyori³⁷⁴ qui consiste en une addition conjuguée de PhSeTMS sur la cétone α,β -insaturée protégée **133** suivie d'une réaction d'aldolisation entre l'éther d'énol résultant et le triméthylorthoformate (deux réactions catalysées par le TMSOTf) et d'une oxydation-élimination en présence d'H₂O₂³⁷⁵ (Schéma 263).

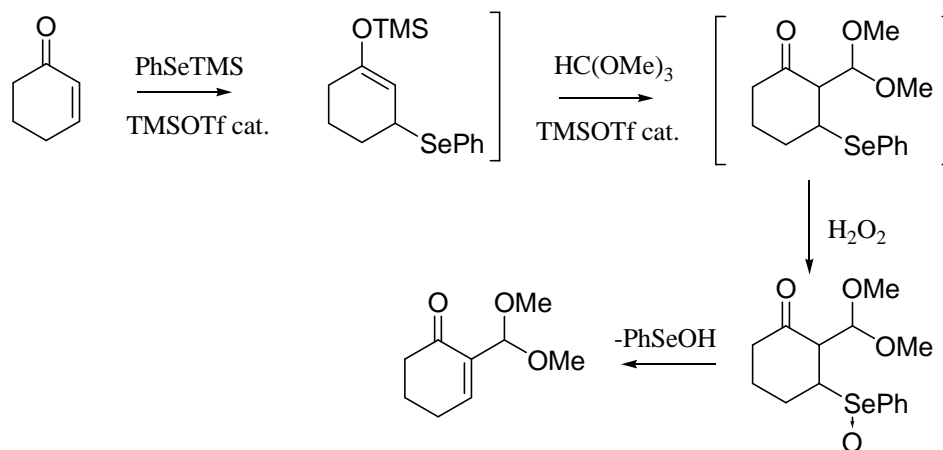


Schéma 263 : Mécanisme de l'addition-élimination du PhSeTMS

Après le travail d'optimisation effectué par Myers, la difficulté de cette réaction réside dans la préparation du triméthylsilylphénylsélénure,³⁷⁶ un réactif très sensible à l'air et à l'humidité. Malgré les différentes conditions testées, seule une faible quantité de produit attendu a pu être isolée après distillation (Schéma 264).

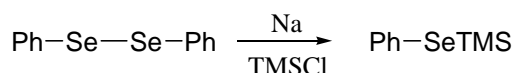


Schéma 264 : Préparation du Ph-SeTMS

³⁷⁴ Suzuki, M.; Kawagishi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1809-1812.

³⁷⁵ Pour un exemple récent du piégeage d'un éther d'énol par un ortho ester : Meegalla, S. K.; Doller, D.; Liu, R.; Sha, D.; Sill, R. M.; Dhanoa, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8639-8642.

³⁷⁶ Miyoshi, N.; Ishii, H.; Kondo, K.; Murai, S.; Sonoda, N. *Synthesis* **1979**, 300-301.

Detty, M. R.; Seidler, M. D. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1283-1292.

Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4528-4531.

Et modes opératoires transmis par les Pr. Myers, Harvard University et Krief, Université de Namur.

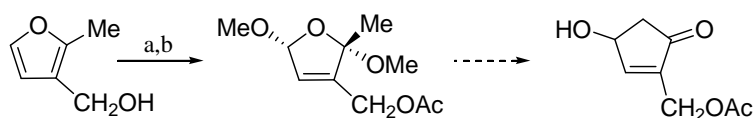
Le succès de cette réaction dépend certainement de la nature et de la qualité du sodium utilisé (copeaux ou sable de sodium). Malgré ces difficultés, la réaction d'addition-conjuguée suivante a été envisagée. Selon le mode opératoire décrit par Myers, seuls 22% du produit attendu ont été isolés. A ce stade, il est encore nécessaire d'optimiser la préparation du PhSeTMS afin d'obtenir des résultats fiables dans l'étape suivante. Cette stratégie semble cependant robuste dans la mesure où elle fait appel à un intermédiaire utilisé par ailleurs sur grosse échelle (2 g) pour la synthèse totale d'un produit naturel, la néocarzinostatine.

Différentes alternatives ont donc été proposées pour accéder au composé **133** en un nombre restreint d'étapes avec un gain allant de 2 à 4 étapes par rapport à l'approche initiale.³⁷⁷

L'ensemble de ces approches est résumé dans le schéma page suivante: Schéma 265.

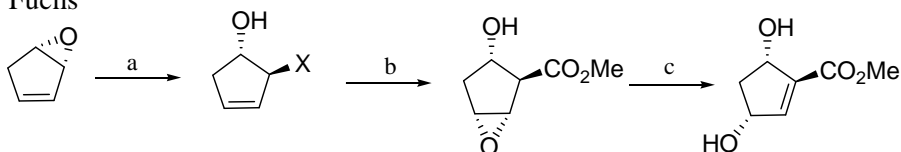
³⁷⁷ D'autres stratégies ont été écartées du fait du nombre d'étapes ou de probables faibles rendements:
Elliott, J. D.; Lletmanski, M.; Stoodley, R. J.; Palfreyman, M. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 924-925.
Pan, Y.; Hutchinson, D. K.; Nantz, M. H.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron* **1989**, 45, 467-478.

Elliott et al.



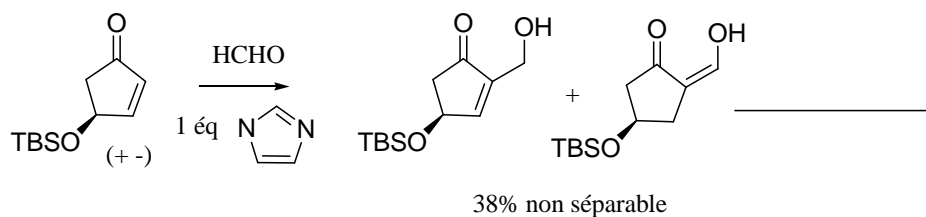
Conditions et réactifs : (a) Br₂, MeOH; (b) Ac₂O, Pyr.; (c) H⁺, H₂O.

Fuchs

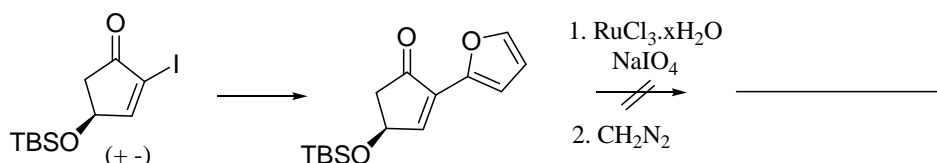


Conditions et réactifs : (a) LiC(SMe)₃, MeOH, HgCl₃, HgO; (b) *m*-CPBA; (c) DBU.

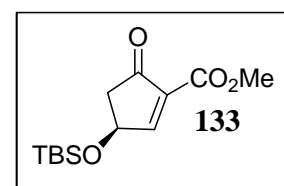
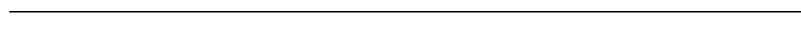
- Baylis-Hillman



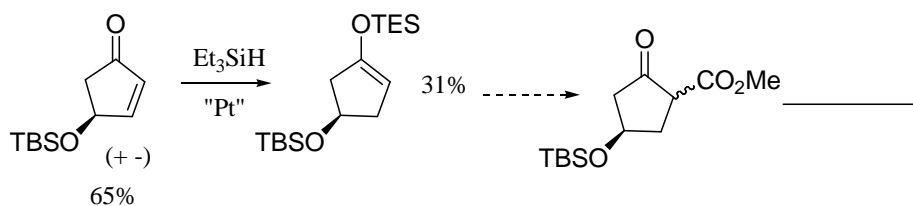
- Furane



- Carbonylation



- C-alkylation



- PhSeTMS

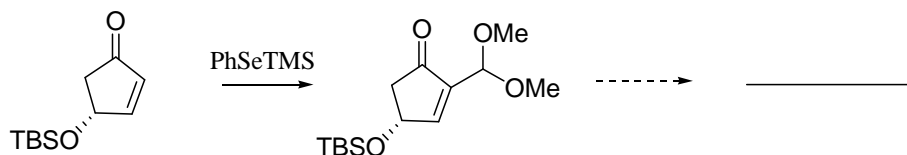
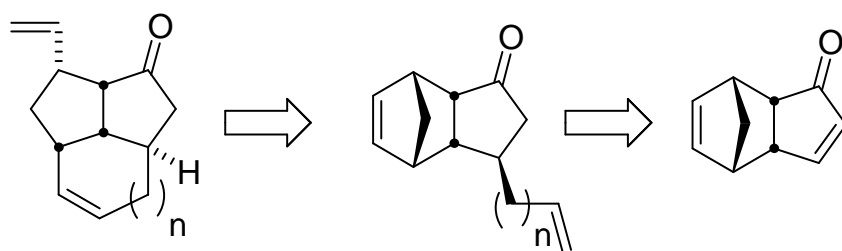


Schéma 265 : Alternatives envisagées pour la synthèse de **133**

Parmi les différentes options, celles inspirées par Aubé et Myers semblent les plus convaincantes. Il reste cependant à poursuivre ces travaux dans le but d'optimiser les rendements des étapes de la voie principale et de tester la fiabilité des alternatives proposées.

CHAPITRE VI

Métathèse domino pour la construction de systèmes tricycliques



Chapitre VI : Métathèse domino pour la construction de systèmes tricycliques

Introduction

Au cours de l'étude sur la réaction de Michael, nous avons été amenés à travailler sur des systèmes tricycliques fonctionnalisés de type tricyclo [5.2.1.0^{2,6}] (Schéma 266).

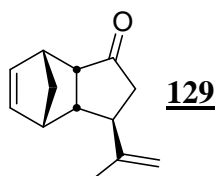


Schéma 266 : Système tricyclique étudié pour la réaction de Michael

Simultanément, Aubé³⁷⁸ publiait une synthèse totale de l'alcaloïde 251 F en s'appuyant sur une approche originale utilisant une réaction domino-tandem^{379,380} (Schéma 267) d'ouverture de cycle par métathèse suivie d'une réaction de fermeture de cycle³⁸¹ à partir d'un intermédiaire-clé de type [3.3.0]bicyclooctane.³⁸²

³⁷⁸ Wroblewski, A.; Sahasrabudhe, K.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9974-9975.

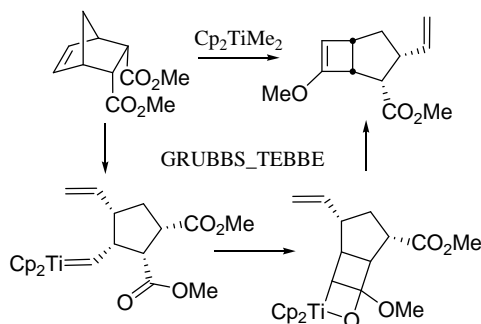
Wroblewski, A.; Sahasrabudhe, K.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5475-5481.

³⁷⁹ Selon la définition de Tietze in *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136 : «a domino reaction is a process involving two or more bond forming transformations (usually C-C bonds) which take place under the same reaction conditions without adding additional reagents or catalysts, and in which the subsequent reaction result as a consequence of the functionality formed in the previous step». Si le terme «tandem» désigne une action impliquant deux éléments réalisés dans le même temps, il ne s'applique pas *stricto sensu* à une transformation non résolue dans le temps. Cependant, les auteurs utilisent indifféremment les termes domino et tandem pour évoquer ce type de réactions. Malgré cette nuance, nous avons choisi de continuer à employer cette double terminologie dans la suite de cet exposé.

³⁸⁰ Pour une autre revue sur les réactions tandem : Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195-206.

³⁸¹ Une séquence abrégée en anglais ROM-RCM pour Ring-Opening Metathesis-Ring-Closing Metathesis.

³⁸² Cette séquence est l'analogue avec un catalyseur au ruthénium d'une stratégie initialement développée par Grubbs utilisant le réactif de Tebbe (Cp₂TiMe₂) Stille, J. R.; Santarsiero, B. D.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 843-862.



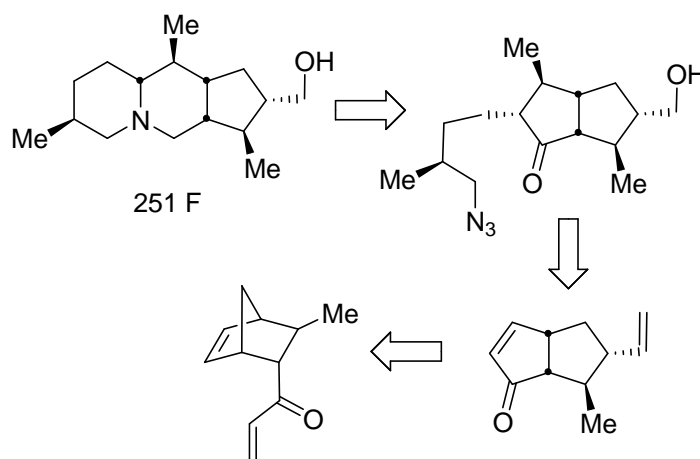


Schéma 267 : Rétrosynthèse pour l'alkaloïde 251 F par Aubé

C'est en développant cette idée que nous avons envisagé d'appliquer cette séquence au système [5.2.1.0^{2,6}] précédemment étudié pour accéder, de façon stéréocontrôlée, au système tricyclique **159** issu d'une telle séquence d'ouverture de cycle suivie d'une étape de cyclisation (Schéma 268).

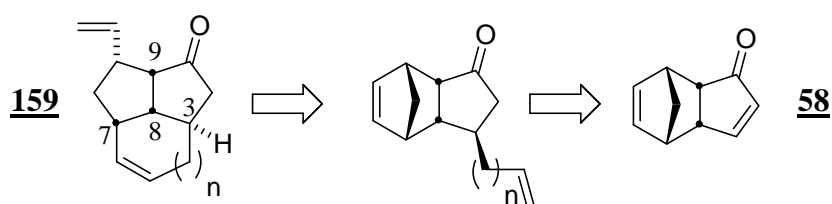


Schéma 268 : Rétrosynthèse pour la construction stéréocontrôlée de système tricycliques

I. Précédents dans la littérature

A. Métathèses domino : travaux précurseurs

1. Approche de Grubbs

Ces réactions tandem d'ouverture de cycle suivie de cyclisation ont été inaugurées par Grubbs^{383,384} à partir de l'ouverture de cycle d'une oléfine tendue (Schéma 269) pour conduire à une variété d'éthers polycycliques.³⁸⁵

³⁸³ Zuercher, W. J.; Hashimoto, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6634-6640.

Choi, T. L.; Grubbs, R. H. *Chem. Commun.* **2001**, 2648-2649.

³⁸⁴ Pour une approche semblable : Baylon, C.; Heck, M.-P.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3354-3360. Pour un exemple analogue de réactions tandem sur des diènes acycliques : Heck, M.-P.; Baylon, C.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1989-1991.

Grubbs

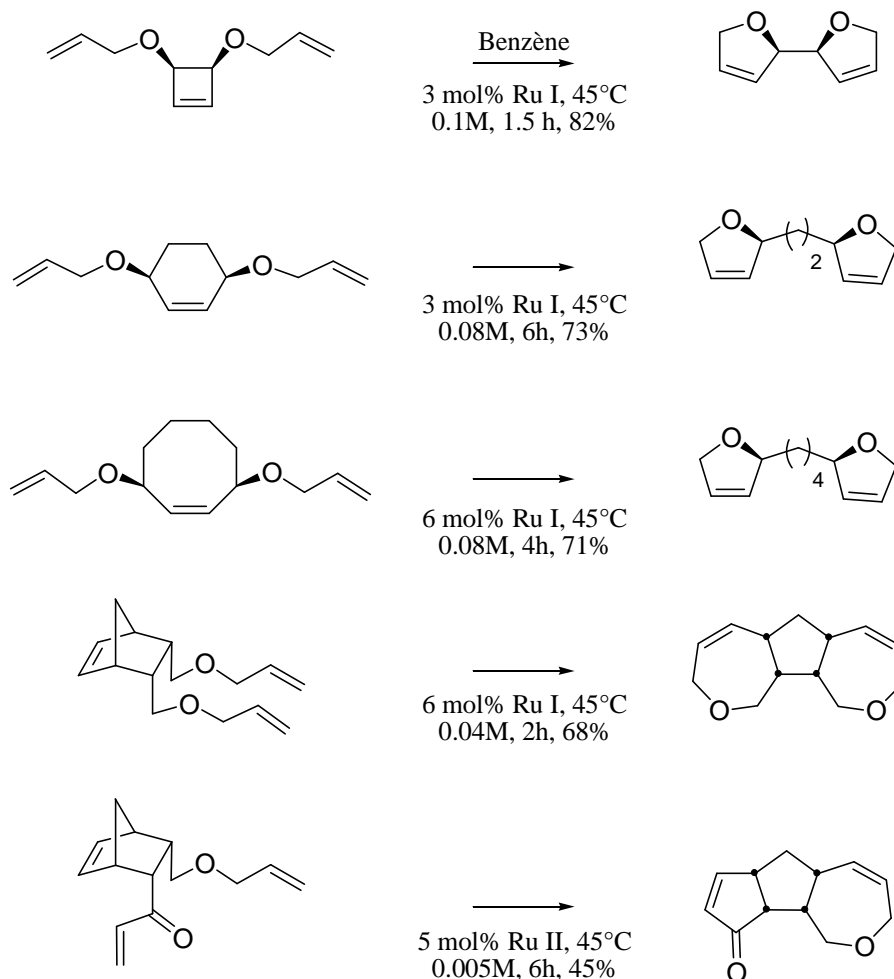
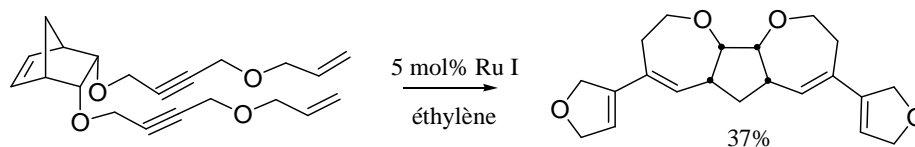


Schéma 269 : Synthèse tandem d'éthers cycliques par Grubbs

³⁸⁵ Les réactions tandem de métathèse ène-yne-ène ou ène-yne-yne ne seront pas évoquées ici. On pourra se reporter à un exemple récent : Banti, D.; North, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8157-8160.



Pour un exemple de cycloisomérisation de diyne : Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **1999**, 237-238.

2. Travaux de Snapper

Snapper a couplé une approche d'ouverture de cyclobutènes avec une métathèse croisée pour la synthèse des isoprostanes,³⁸⁶ ou avec une réaction d'oxy-cope anionique³⁸⁷ pour la synthèse de bicycles de taille moyenne (Schéma 270 et Schéma 271).

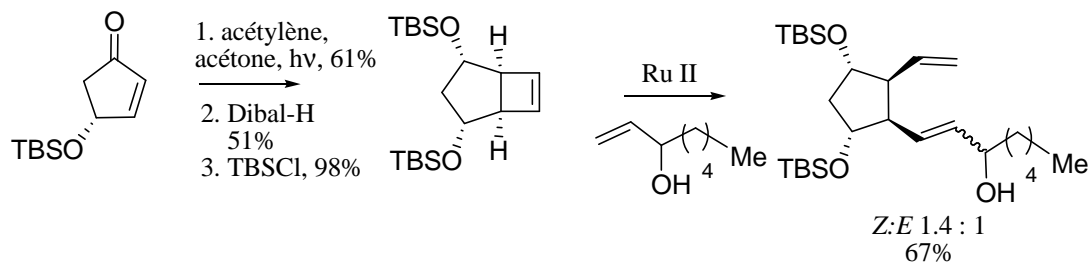


Schéma 270 : Ouverture de cyclobutène par métathèse et métathèse croisée par Snapper

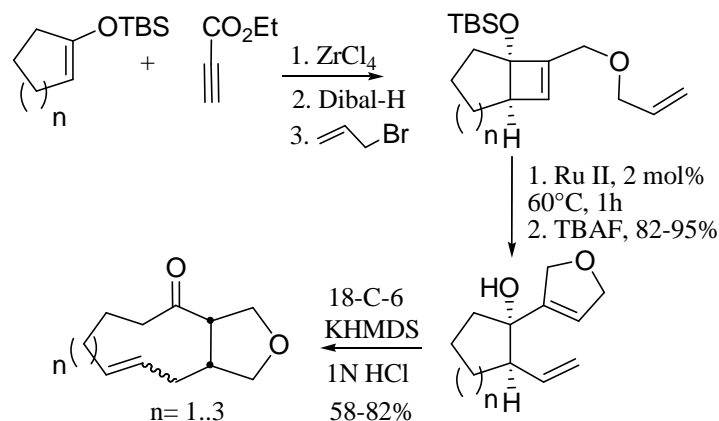


Schéma 271 : Ouverture de cyclobutènes par métathèse et oxy-Cope par Snapper

³⁸⁶ Schrader, T. O.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10998-11000.

³⁸⁷ White, B. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14901-14904 et références citées.

3. Travaux de Hoveyda et Schrock

En utilisant un catalyseur au molybdène portant l'information de chiralité, Hoveyda et Schrock³⁸⁸ ont développé une version asymétrique de ces réactions d'ouverture de cycle suivies d'une métathèse croisée pour la synthèse de cyclopentanes fonctionnalisés (Schéma 272).

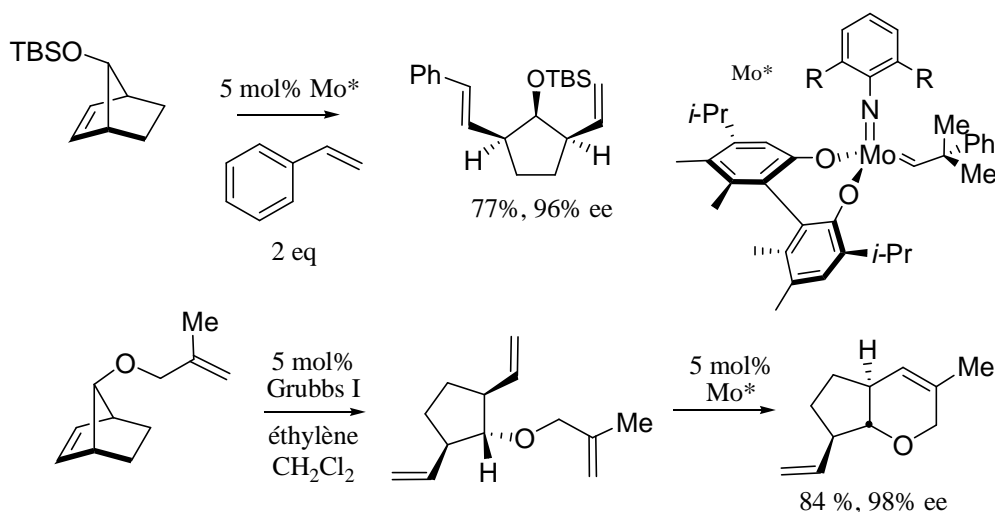


Schéma 272 : Réactions domino énantiosélectives par Hoveyda et Schrock

B. Ouvertures de systèmes bicycliques

1. Systèmes bicycliques carbonés par Blechert

En 1998, Blechert³⁸⁹ propose une stratégie analogue en ajoutant une troisième étape de métathèse croisée³⁹⁰ à cette séquence pour la construction de systèmes bicycliques 5-5, 5-6, 5-7 et 5-8 fonctionnalisés (Schéma 273).

³⁸⁸ Pour une revue : Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4592-4633 et La, D. S.; Sattely, E. S.; Ford, J. G.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7767-7778.

³⁸⁹ Stragies, R.; Blechert, S. *Synlett* **1998**, 169-170.

³⁹⁰ Pour une revue récente sur la métathèse croisée des oléfines : Cannon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900-1923.

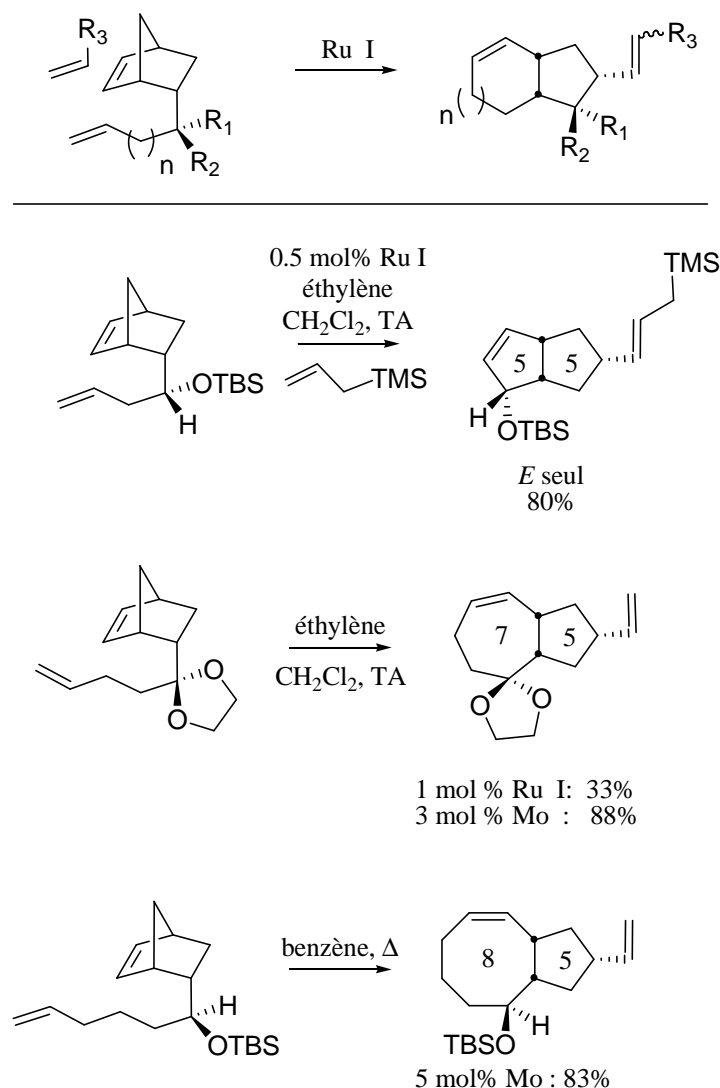


Schéma 273 : Stratégie domino par Blechert

2. Approches de Hagiwara

Hagiwara³⁹¹ a développé une séquence semblable toujours sous atmosphère d'éthylène, afin de favoriser le recyclage des sous-produits (oligomères, polymères) résultant d'une réaction de polymérisation après ouverture de cycle (Schéma 274).

³⁹¹ Hagiwara, H.; Katsumi, T.; Endou, S.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6651-6654.

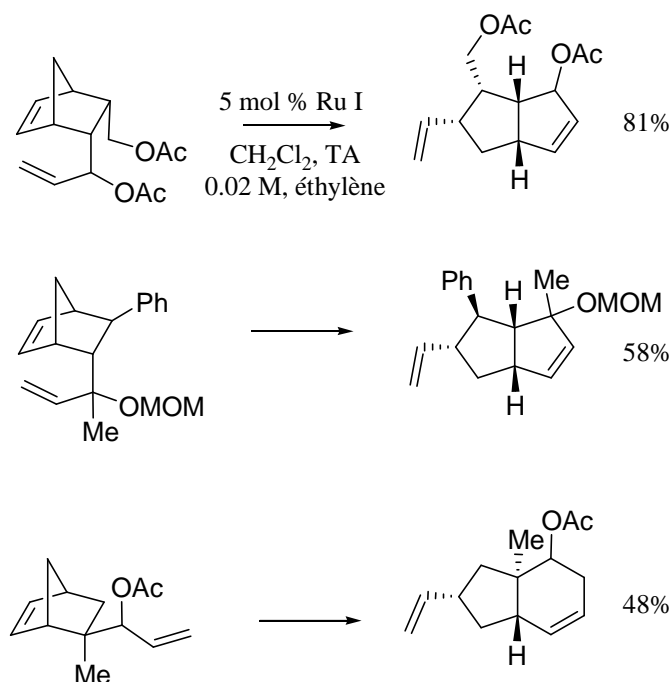


Schéma 274 : Approche de Hagiwara pour la synthèse de systèmes bicycliques

Très récemment, Koreeda³⁹² a mis en place une stratégie reposant sur une approche similaire pour la construction de systèmes de type cyclopenta et cyclohexa-indène (Schéma 275).

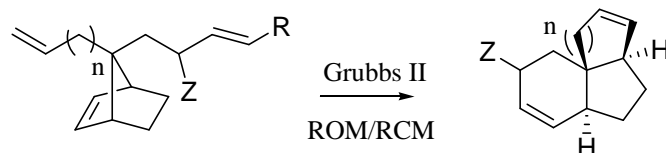


Schéma 275 : Approche tandem par Koreeda

3. Systèmes bicycliques oxygénés et azotés par Arjona et Plumet

Arjona et Plumet³⁹³ ont développé une séquence domino analogue à partir de 7-oxanorbornènes³⁹⁴ incorporant une fonction éther d'allyle ou allyl amine présentant une stéréochimie bien définie (Schéma 276).

³⁹² Holtsclaw, J.; Koreeda, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3719-3722.

³⁹³ Arjona, A.; Csáký, A. G.; Murcia, M. C.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9777-9779.

³⁹⁴ Pour une revue récente : Arjona, A.; Csáký, A. G.; Murcia, M. C.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 611-622.

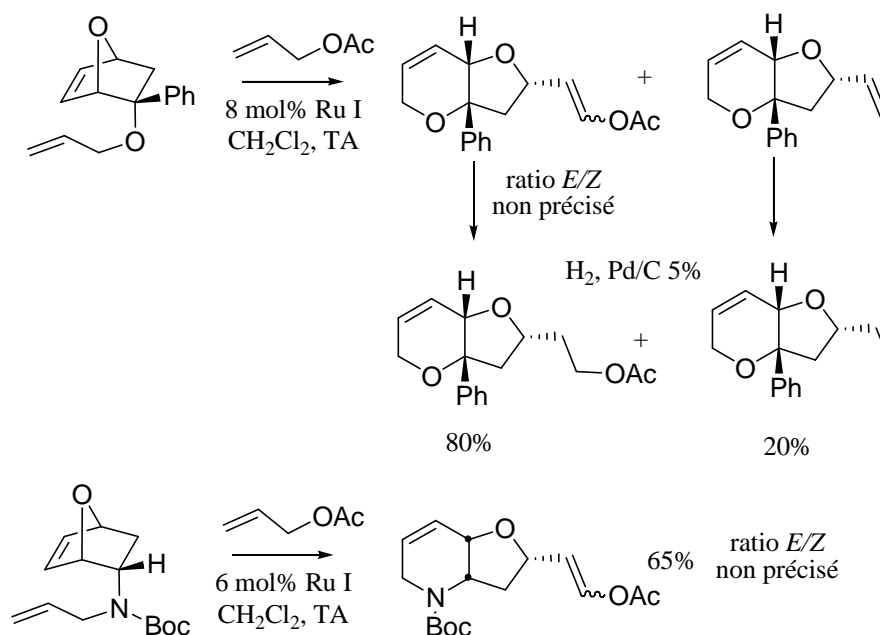


Schéma 276 : Ouverture de 7-oxanorbornènes par Arjona et Plumet

Si la synthèse stéréocontrôlée de systèmes bicycliques selon un schéma domino est connue, l'application de cette séquence à la construction de systèmes tricycliques accolés n'avait pas encore été envisagée.

II. Construction de systèmes tricycliques issus de précurseurs *endo*

A. Première tentative : système 5-5-5

La première tentative a été réalisée sur un composé obtenu auparavant dans le cadre de l'étude sur la réaction de Michael. Reprenant le mode opératoire décrit par Aubé sous atmosphère d'éthylène, le composé **129** est mis en présence d'une quantité catalytique de catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération, dans le dichloréthane à température ambiante. Après trois jours, la réaction avance lentement et un nouveau produit apparaît. Après séparation, il s'avère qu'il ne s'agit en réalité que du produit **160** résultant de la simple ouverture du système ponté (Schéma 277).

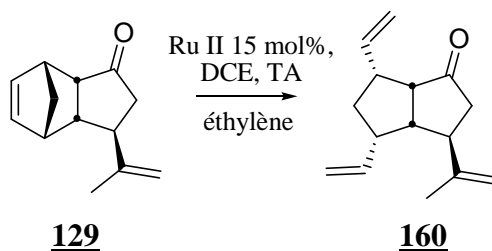


Schéma 277 : Tentative de réaction domino sur un composé vinylique

Une étude plus systématique a ensuite été reprise sur le composé vinylique non substitué **161**.³⁹⁵ En l'absence d'éthylène, seuls des produits de polymérisation, restant en ligne de base par analyse CCM, sont obtenus. En utilisant 10 à 15 mol% de catalyseur Ru II, à 0.01 ou 0.05 M, le produit de simple ouverture **162** est isolé avec un faible rendement toutefois. Aucun produit tricyclique attendu n'est détecté. Lorsque le produit d'ouverture est isolé puis remis en réaction, le résultat reste identique (Schéma 278).

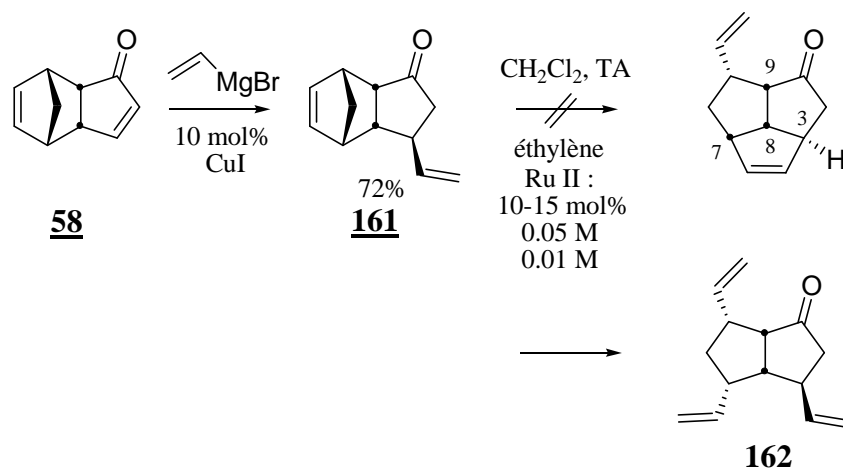


Schéma 278 : Ouverture du composé vinylique **161** non substitué

³⁹⁵ Sugahara, T.; Fukuda, H.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1744-1747.

B. Séquence tandem sous atmosphère d'éthylène

Tenant compte du fait que le système C-7/C-8 *cis*, C-8/C-9 *cis*, C-8/C-3 *trans* est sans doute trop tendu pour être formé par métathèse,^{396,397} nous avons alors songé à allonger la longueur de la chaîne oléfinique dans l'espoir d'accéder au système 5-5-6 correspondant.

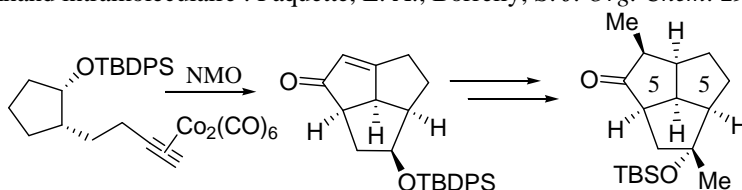
1. Construction de systèmes 5-5-6

a) Synthèse du précurseur ponté

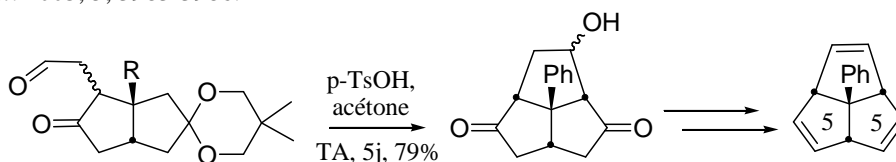
Le traitement de l'énone **58** par le bromure d'allylmagnésium en présence d'une quantité catalytique de CuI ne conduit qu'au produit d'addition-1,2. C'est en s'inspirant des conditions développées par Lipshutz³⁹⁸ en présence de CuBr.Me₂S, LiCl³⁹⁹ et TMSCl⁴⁰⁰ que le produit d'addition-1,4 **163** est obtenu exclusivement avec un rendement de 83% (Schéma 279).

³⁹⁶ Si ce système tricyclique parvenait à se former, il serait sans doute rapidement réouvert sous atmosphère d'éthylène.

³⁹⁷ Les systèmes 5-5-5 *cis* de type triquinane sont plus courants : pour un exemple de synthèse impliquant une réaction de Pauson-Khand intramoléculaire : Paquette, L. A.; Borrelly, S. J. *Org. Chem.* **1995**, 60, 6912-6921.



Pour un exemple récent de système de type triquinacène centro-substitué : Cadieux, J. A.; Buller, D. J.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3983-3986.



³⁹⁸ Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Smith, R. A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4404-4410. Allyltributylétain, MeLi, CuI, LiCl, TMSCl.

Lipshutz, B. H.; Hackmann, C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7437-7444.

Pour un exemple récent : Reddy, S. H. K.; Chiba, K.; Sun, Y.; Moeller, K. D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5183-5197.

³⁹⁹ Pour aider à la solubilisation du sel de cuivre dans le THF.

⁴⁰⁰ Pour une étude des additions conjuguées en présence de TMSCl :

Alexakis, A.; Berlan, J.; Besace, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1047-1050.

Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6019-6022.

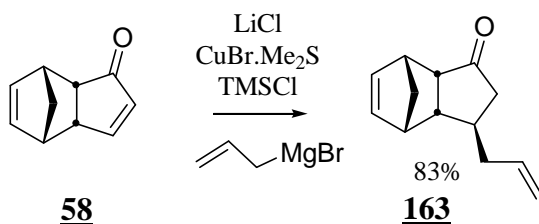


Schéma 279 : Alkylation de l'énone **58** dans les conditions de Lipshutz

b) Mise en place de la réaction tandem

Dans ce cas, à notre grande satisfaction, le composé tricyclique espéré (**164**) est obtenu avec un rendement de 64% en présence de 15 mol% de Ru II après 2 h d'agitation à température ambiante sous atmosphère d'éthylène dans le dichlorométhane à 0.01M (Schéma 280). Lorsque la concentration est augmentée à 0.03M, les rendements chutent entre 55 et 60%. En l'absence d'éthylène, le rendement n'est plus que de 20%. L'utilisation du catalyseur de Grubbs de première génération sous éthylène se traduit par une réaction plus lente (conversion incomplète après 24 h à TA), nettement moins propre, qu'il convient de porter au reflux du DCM pour obtenir une conversion complète et un rendement de 30%. En revanche, il est possible de réduire sensiblement la quantité de catalyseur de seconde génération utilisée jusqu'à 5 mol% et même 2.5 mol% au prix d'une chute modérée des rendements jusqu'à 54%.⁴⁰¹ Une optimisation des conditions de réaction (solvant, concentration) n'a pas cependant été étudiée plus en détail.

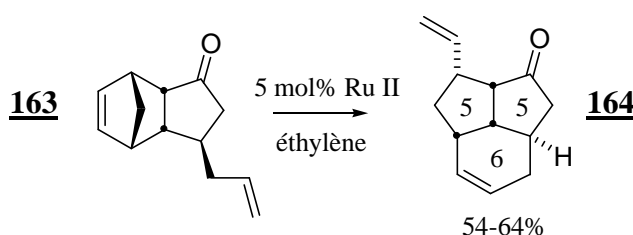
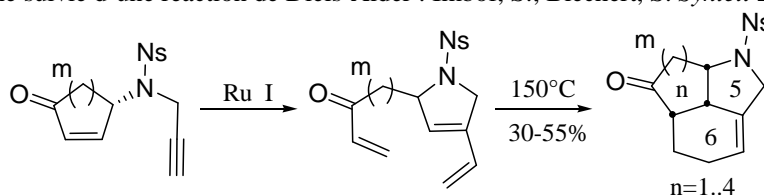


Schéma 280 : Accès au système 5-5-6

⁴⁰¹ Pour une synthèse de systèmes tricycliques 5-5-6 semblables (à une jonction de cycle près) selon une stratégie de métathèse d'ényne suivie d'une réaction de Diels-Alder : Imbof, S.; Blechert, S. *Synlett* **2003**, 609-614.



c) Exemple de produits naturels tricycliques

Ainsi, en une séquence de seulement trois étapes synthétiques, il est possible d'accéder rapidement à ce type de système tricyclo [5.2.1.0^{2,6}]. Ce squelette peu courant (Schéma 281) est celui d'une famille de sesquiterpènes -les présilphiperfolanols- découverte en 1981 extraite de plantes,^{402,403} et présents aussi dans les métabolites issus de *Botrytis cinerea*.⁴⁰⁴

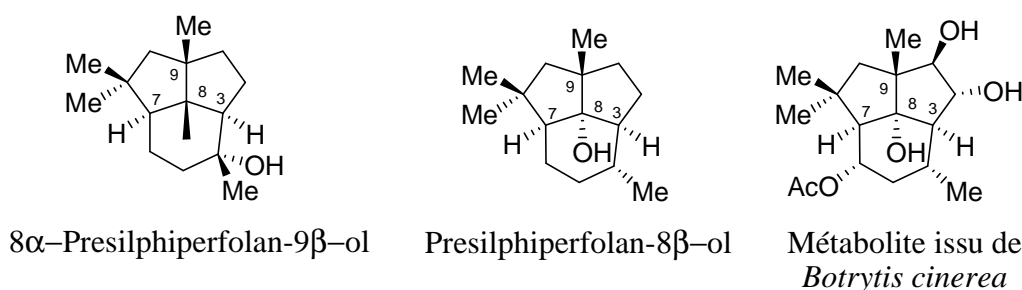


Schéma 281 : Structure tricyclique semblable de produits naturels

Le produit tricyclique **164** obtenu au terme de cette séquence domino ne diffère que par la jonction de cycle C-7-C-8. Celle-ci est *trans* dans le produit naturel, *cis* (position relative des substituants) dans le système obtenu.

⁴⁰² Bohlmann, F.; Zdero, C.; Jakupovic, J.; Robinson, H.; King, R. M. *Phytochemistry* **1981**, 20, 2239.

Zdero, C.; Bohlmann, F.; King, R. M.; Haegi, L. *Phytochemistry*, **1990**, 29, 509.

⁴⁰³ Alberto Marco, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Morante, M. D.; García-Lliso, V.; Vallès-Xirau, J.; Jakupovic, J. *Phytochemistry* **1996**, 41, 837-844.

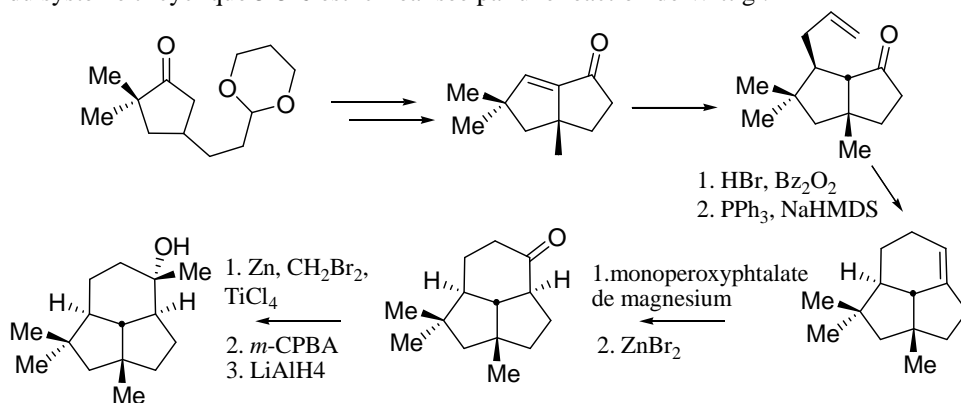
⁴⁰⁴ Durán-Patrón, R.; Colmenares, A. J.; Hernández-Galán, R.; Collado, I. G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1929-1933.
Collado, I. G.; Hernández-Galán, R.; Durán-Patrón, R.; Colmenares, A. J.; Cantoral, J. M. *Phytochemistry* **1995**, 38, 647-650.

Deux synthèses totales^{405,406} ont été publiées à ce jour ainsi qu'une approche biomimétique.^{407,408}

2. Construction de systèmes 5-5-7

Suite au succès de cette approche pour la synthèse de système 5-5-6, l'introduction de carbones supplémentaires au niveau de la chaîne oléfinique a été envisagée. Il est ici nécessaire de préparer le réactif de Grignard correspondant⁴⁰⁹ pour introduire jusqu'à deux atomes de carbone supplémentaires à partir des 4-bromo-butène⁴¹⁰ et 5-bromo-pentène⁴¹¹ commerciaux.

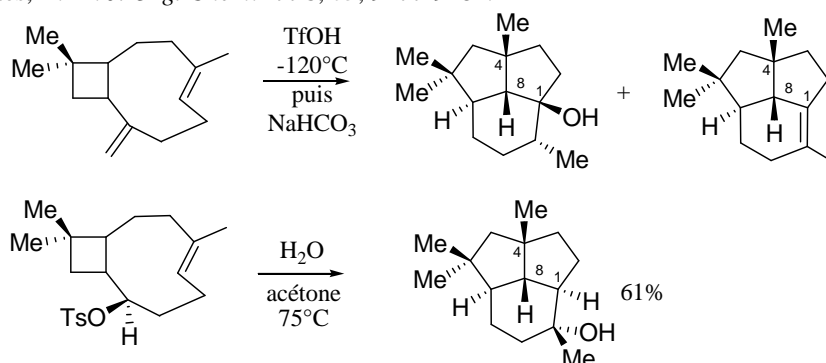
⁴⁰⁵ Weyerstahl, P.; Marschall, H.; Schulze, M.; Schwope, I. *Liebigs Ann.* **1996**, 799-807.
La fermeture du système tricyclique 5-5-6 est ici réalisée par une réaction de Wittig :



(-)-8α-presilphiperfolan-9β-ol

⁴⁰⁶ Cf note 403

⁴⁰⁷ Selon une approche biomimétique, Coates a étudié la formation du squelette du presilphiperfolanol *via* la solvolysse d'un intermédiaire avancé impliqué dans la biosynthèse de produits naturels similaires. Shankar, S.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9177-9182.



⁴⁰⁸ Pour une étude de la stéréochimie et de la réactivité du squelette du presilphiperfolanol : Coates, R. M.; Ho, Z.; Klobus, M.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9249-9254.

⁴⁰⁹ Mode opératoire : Mg, cristal d'iode, addition lente du dérivé bromé sur une suspension de Mg dans le THF. Le mélange est ensuite porté au reflux pendant 2h. Après retour à TA, la solution du magnésien est alors ajoutée sur une suspension de sels de cuivre à -50°C avant ajout de l'énone.

⁴¹⁰ Pour les modes opératoires :

Kume, A.; Fujii, M.; Sekine, M.; Hata, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2139-2143.

Paquette, L. A.; Galemme, R. A.; Caille, J. C.; Valpey, R. S. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 686-695.

Harding, K. E.; Burks, S. R. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 40-44.

⁴¹¹ Adams, C. M.; Schemenaur, J. E. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2359-2364.

Dans les deux cas et contrairement au cas allylique, en présence d'une quantité catalytique de CuBr·Me₂S et sans ajout de TMSCl, les produits **165** et **166** résultants exclusivement d'une addition conjuguée de l'espèce organométallique selon la face *exo* sont obtenus (Schéma 282).

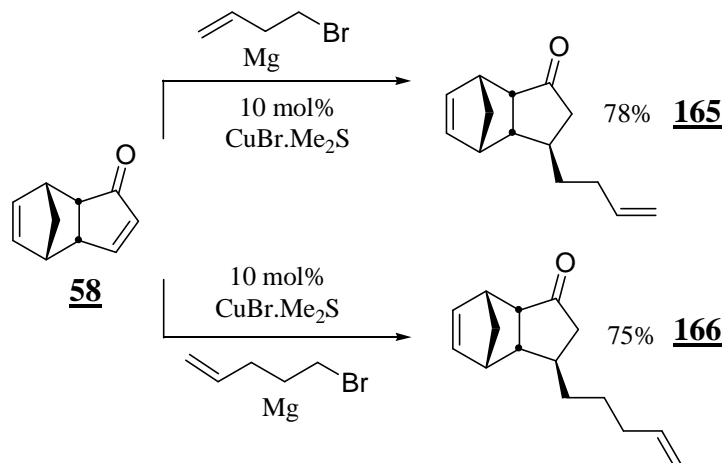


Schéma 282 : Introduction de carbones supplémentaires sur la chaîne oléfinique

Dans les conditions de la réaction domino (0.01M, 10 mol%, Ru II sous éthylène), l'accès au système 5-5-7 est réalisé avec un rendement atteignant 68 %.⁴¹² Par rapport au cas 5-5-6, la réaction est ici plus lente puisqu'une nuit (contre 2 h) est désormais nécessaire pour une conversion totale (Schéma 283).

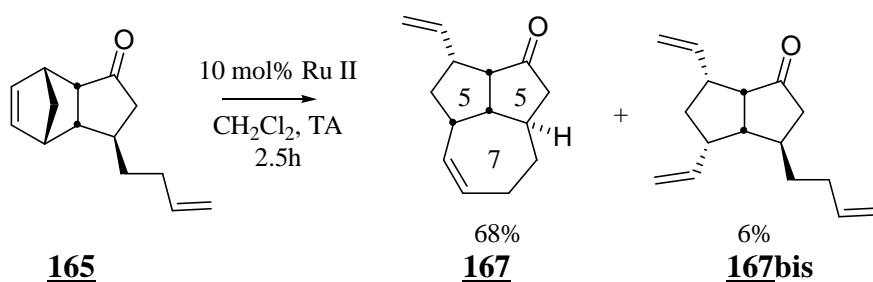


Schéma 283 : Synthèse du système 5-5-7

Pérez-Castells⁴¹³ a d'ailleurs récemment montré qu'il était possible de construire des systèmes tricycliques 5-5-6 et 5-5-7 comparables en utilisant une stratégie en tandem impliquant une réaction de fermeture de cycle par métathèse suivie d'une réaction de Pauson-Khand (Schéma 284).

Lallemand, J.-Y.; Six, Y.; Ricard, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 503-513.

⁴¹² 6 % de produit de simple ouverture sont également obtenus.

⁴¹³ Rosillo, M.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Perez-Castells, J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1450-1451.

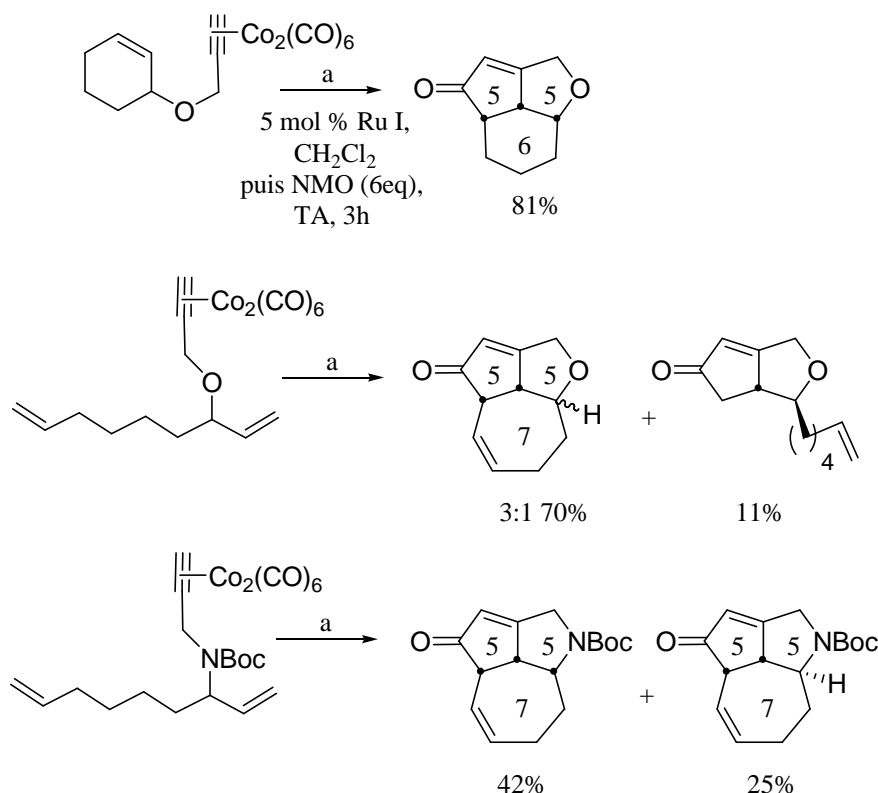


Schéma 284 : Stratégie tandem RCM-Pauson-Khand par Pérez-Castells pour la synthèse de systèmes tricycliques semblables

3. Construction de systèmes 5-5-n (n > 7)

a) Système 5-5-8 : tentative de cyclisation

Pour la formation plus difficile du cycle à 8⁴¹⁴ en revanche, la réaction est sensiblement moins propre. Deux produits sont obtenus à partir de **166** mais compte tenu des faibles rendements (<10%), leur caractérisation complète a été délicate. Il s'agit vraisemblablement du produit cyclisé **166ter** accompagné majoritairement du produit **166bis** résultant d'une simple ouverture du système ponté. Il est aussi possible que le produit tricyclique attendu présente une tension telle que celui-ci est à nouveau rapidement ouvert dans les conditions de la réaction. Ces résultats n'ont pas pu être améliorés en modifiant les conditions de température ou de solvant (reflux du DCM ou du dichloroéthane) et de dilution.

⁴¹⁴ Pour un exemple de formation de cycle à 8 chaînons par métathèse :

Pour une brève revue : Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2073-2077 et références citées.

Pour un recueil récent de références : Sibi, M. P.; Aasmul, M.; Hasegawa, H.; Subramania, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2883-2886.

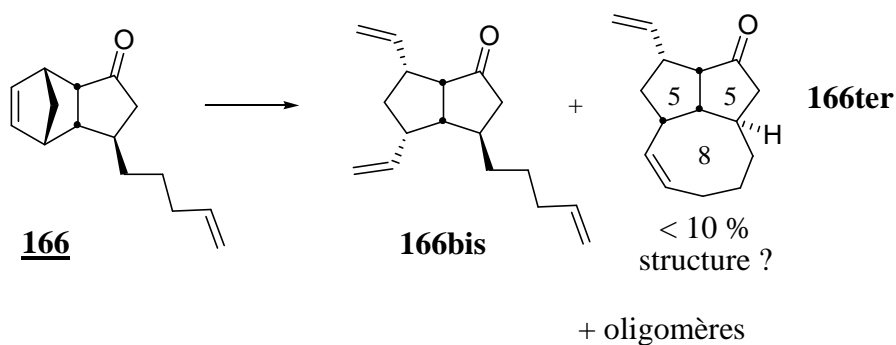


Schéma 285 : Tentative de synthèse du système 5-5-8

Paquette⁴¹⁵ et Krafft⁴¹⁶ ont d'ailleurs indépendamment accompli la synthèse totale du (+)-asteriscanolide, un produit naturel présentant un système tricyclique 5-5-8 semblable qui diffère cependant au niveau de l'une des jonctions de cycle (Schéma 286).

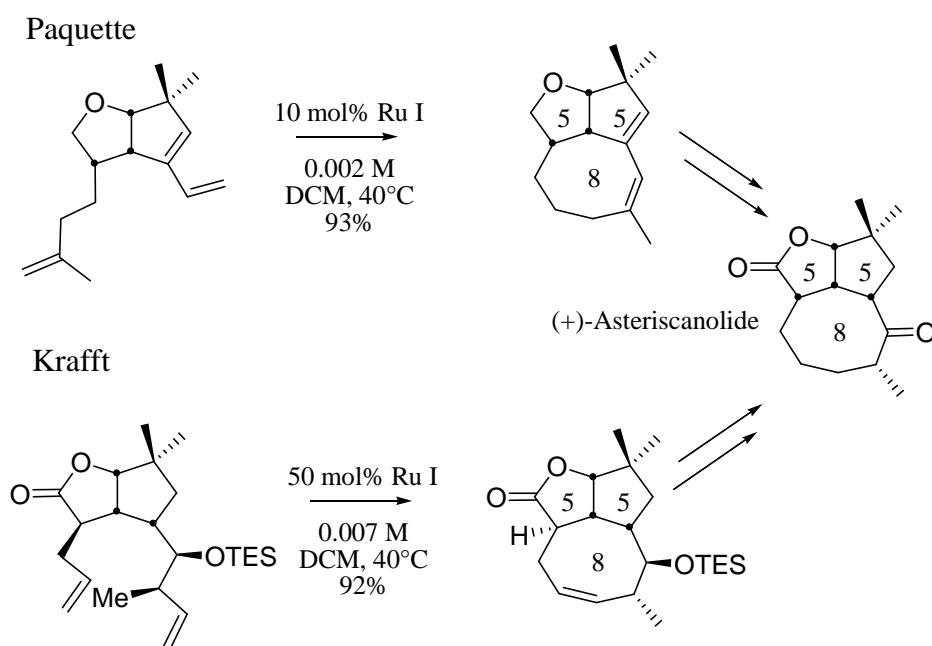


Schéma 286 : Synthèse de systèmes 5-5-8 par Paquette et Krafft

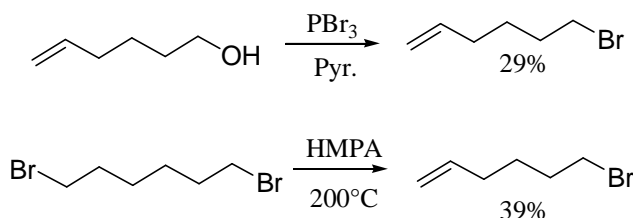
⁴¹⁵ Paquette, L. A.; Tae, J.; Arrington, M. P.; Sadoun, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2742-2748.

⁴¹⁶ Krafft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Abbouch, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7443-7448.

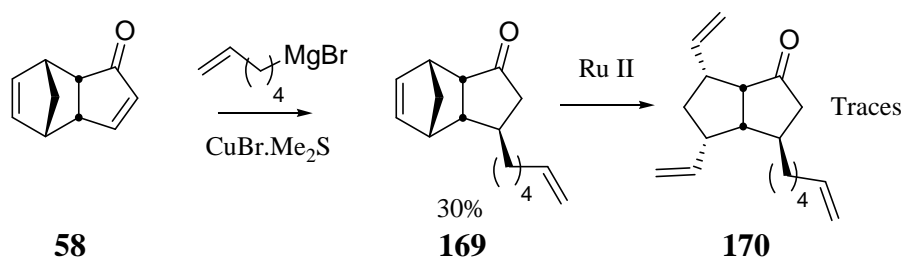
Krafft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Juliano-Capucio, C. A. *Synthesis* **2000**, 1020-1026.

b) Système 5.5.9 : préparation du précurseur et tentative de cyclisation

La synthèse du précurseur du cycle à 9 a nécessité la préparation préalable du 6-bromo-1-hexène, un réactif disponible commercialement mais coûteux.⁴¹⁷ Le rendement de la bromation du 5-hexénol en présence de PBr_3 ⁴¹⁸ et d'une quantité catalytique de pyridine étant faible (29%) et le réactif de départ relativement cher,⁴¹⁹ une approche utilisant le 1,6-dibromohexane a été adoptée.⁴²⁰ Celle-ci consiste à réaliser la mono-élimination de HBr , en présence de HMPA, à haute température suivie d'une distillation. Une quantité suffisante de produit a pu être ainsi obtenue en un seul essai (2.6 g, 39%) (Schéma 287).

**Schéma 287: Synthèse du 6-bromohex-1-ène**

La formation du magnésien s'est ici révélée plus délicate que dans les cas précédents. Après une addition lente du dérivé bromé et en l'absence de chauffage, le produit d'addition conjuguée correspondant a été finalement obtenu en quantité suffisante, selon un protocole analogue, avec un rendement non optimisé de 30% (Schéma 288).

**Schéma 288 : Synthèse du précurseur et essai de réaction domino pour le système 5-5-9**

⁴¹⁷ Prix catalogue Aldrich : 1 g : 64.50 €.

⁴¹⁸ Skrinjar, M.; Nilsson, C.; Wisbrand, L. G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, 3, 1263-1270.

⁴¹⁹ Prix catalogue Aldrich : 5 g : 57.10 €.

⁴²⁰ Hoye, T. R.; Van Verduizen, J. J.; Vos, T. J.; Zhao, P. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1367-1371.
Prix catalogue Aldrich : 25 g : 9.60 €.

En présence de 10 mol% de catalyseur de Grubbs II sous éthylène, la réaction ne conduit qu'au produit d'ouverture du cycle (Traces : rendement <10%). A plus haute température, pour favoriser la cyclisation suivante, la dégradation est importante.

La construction des systèmes 5-5-6 et 5-5-7 montre la viabilité d'une telle stratégie domino. Dans le cas de la formation des cycles à 8 ou 9 chaînons, il serait sans doute nécessaire d'introduire un ou plusieurs hétéroatomes ou des groupements *gem*-disubstitués au niveau de la chaîne oléfinique pour favoriser la formation du cycle moyen correspondant. La préparation et l'étude de la réactivité des substrats précurseurs des cycles de plus grande taille (≥ 10 chaînons) n'ont pas été effectuées.

C. Autres séquences tandem avec divers partenaires de métathèse croisée

Après avoir étudié la cyclisation domino en présence de l'éthylène comme partenaire de métathèse croisée, d'autres partenaires ont été également envisagés. Par analogie avec les travaux de Blechert et Arjona, le premier accepteur testé a été l'allyltriméthylsilane.

a) En présence d'allyltriméthylsilane

Dans le cas de l'adduit vinylique **161**, conformément à ce qui avait été observé avec l'éthylène, seuls les produits d'ouverture de cycle suivie d'une métathèse croisée avec l'allyltriméthylsilane sont obtenus (rendement global : 82%).

En présence de trois équivalents, trois produits sont obtenus (Schéma 289), l'un étant monosilylé, les deux autres portant deux fonctions TMS (les structures n'ont pas été déterminées dans le détail).⁴²¹

⁴²¹ On suppose en particulier par la représentation des structures obtenues une stéréochimie exclusivement *trans* des adduits de métathèse croisée obtenus.

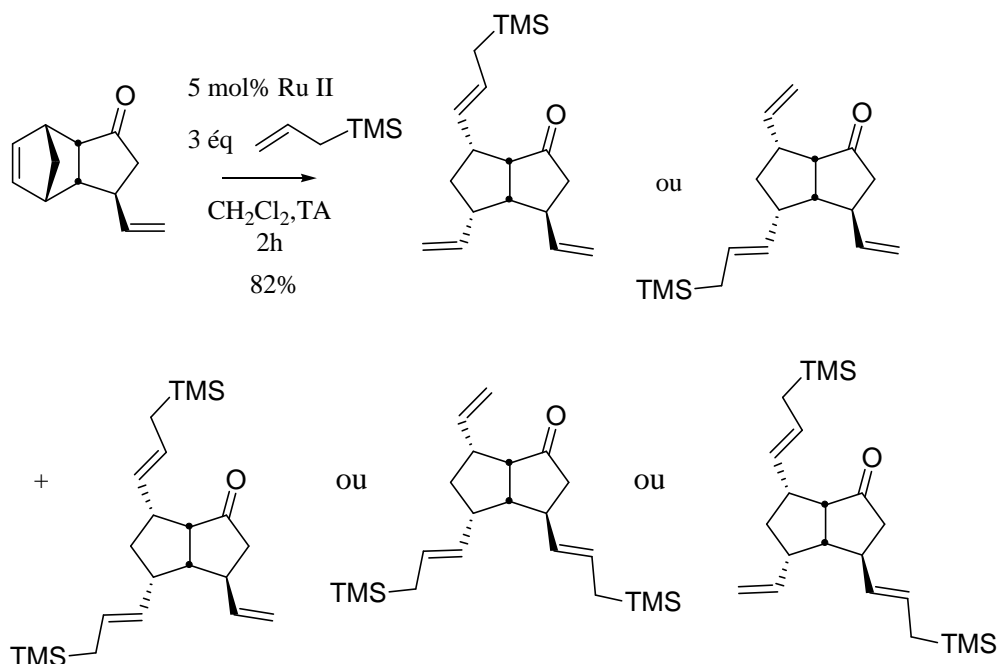


Schéma 289 : Séquence vinylique et allyltriméthylsilane

Dans le cas le plus favorable du système allylique **163**, en présence de deux équivalents d'allyltriméthylsilane, un seul composé tricyclique est obtenu (**171**, Schéma 290), celui résultant de la séquence domino constituée schématiquement d'une réaction d'ouverture de cycle puis d'une cyclisation pour conduire au système tricyclique suivi de la métathèse croisée du résidu vinylique libéré avec l'allyltriméthylsilane. Seul le produit de configuration (*E*) est obtenu avec un rendement de 88%.

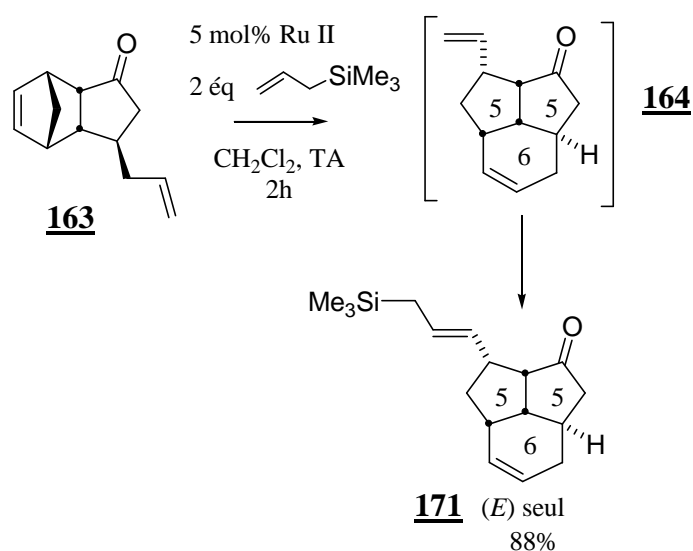


Schéma 290 : Séquence tandem en présence d'allyltriméthylsilane

Contrairement au cas avec l'éthylène, cette réaction est nettement plus propre en présence d'un accepteur de métathèse croisée en phase homogène comme l'allyltriméthylsilane. Les processus de polymérisation sont sans doute défavorisés dans ce cas. Un suivi par CCM de la réaction montre la formation intermédiaire du tricycle **164** (obtenu en présence d'éthylène) avant d'observer sa disparition totale pour donner le produit **171** (Schéma 291).

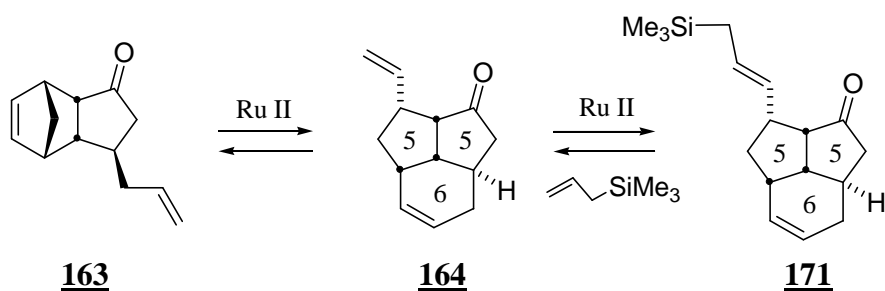


Schéma 291 : Synthèse du tricycle **171**

b) Autres accepteurs de métathèse croisée

Une réaction similaire a été réalisée avec l'allyl triéthylphosphonate^{422,423} (61%, produit de configuration *E* uniquement) et l'acrylate de méthyle (44% globalement) pour conduire à un seul produit tricyclique fonctionnalisé (**172**, **173** respectivement Schéma 292).

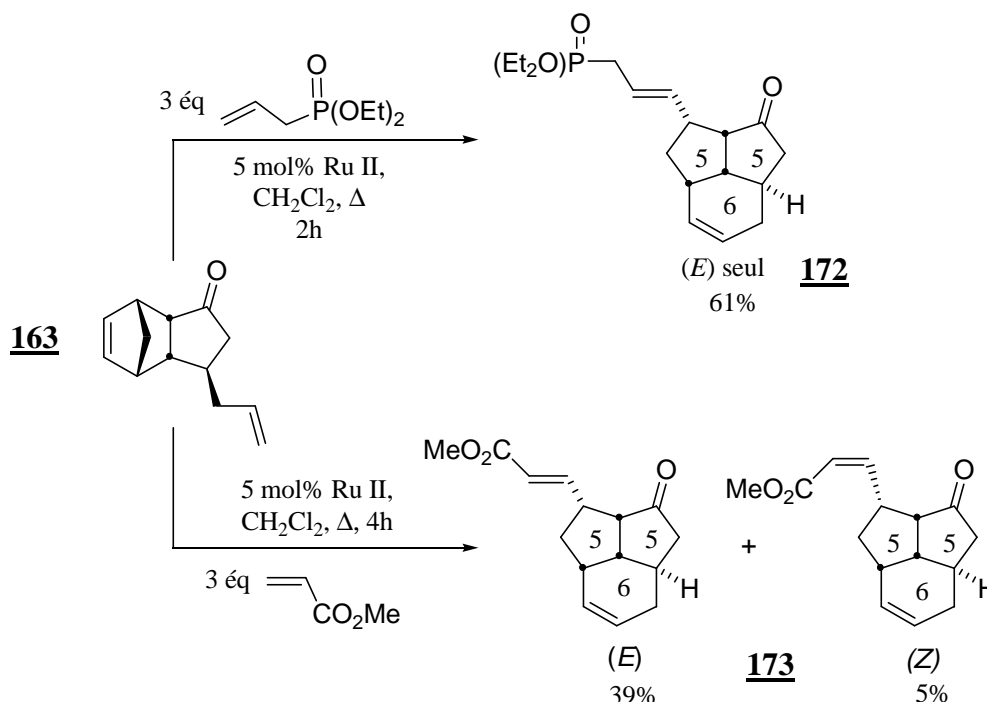


Schéma 292 : Séquence domino avec l'allyltriéthylphosphonate et l'acrylate de méthyle

Le rendement en présence de l'allyl triéthylphosphonate chute du fait peut-être de la nature de cet accepteur mais également en raison de la polarité élevée de l'adduit,⁴²⁴ ce qui complique sa purification sur gel de silice. Le rendement moyen obtenu avec l'acrylate de méthyle est plus certainement lié à la nature de l'accepteur utilisé. La réaction de métathèse croisée est en effet connue pour se dérouler lentement avec l'acrylate de méthyle.

⁴²² Préparé par réaction d'Arbuzov à partir de triéthylphosphite et de bromure d'allyle avec un rendement de 66% :

Gillis, R. G.; Horwood, J. F.; White, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2999-3002.

Dappen, M. S.; Pelliciani, R.; Natalini, B.; Monahan, J. B.; Chiorri, C.; Cordi, A. A. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 161-168.

⁴²³ Pour un exemple de métathèse croisée en présence de vinyl ou d'allyl phosphonate :

Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Grubbs, R. H. *Synlett* **2001**, 1034-1037.

Lera, M.; Hayes, C. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2765-2768.

⁴²⁴ Cet adduit révèle peu par CCM. Seul le KMnO_4 permet de visualiser des taches qui restent ternes cependant.

La séquence domino serait alors plus directement concurrencée par les réactions d'oligomérisation du produit de départ, conduisant à des sous-produits qui ne peuvent être régénérés en l'absence d'éthylène.

Le caractère remarquable de cette séquence est qu'un seul produit cyclisé est obtenu avec un excès de partenaire de métathèse croisée. Aucun produit résultant d'une réaction de métathèse croisée intermédiaire sans cyclisation n'est obtenu. La séquence tandem s'effectuerait donc plus rapidement que la métathèse croisée même lorsque c'est un accepteur peu efficace comme l'acrylate de méthyle qui est utilisé. Une autre hypothèse ne peut être cependant exclue : l'ensemble de cette séquence, sous contrôle thermodynamique, pourrait conduire après une succession de réactions de métathèse croisée et de cyclisation au composé tricyclique final attendu.⁴²⁵

Dans le cas du composé **165**, la substitution de l'éthylène par l'allyltriméthylsilane conduit également au composé 5-5-7 attendu (**174**, Schéma 293).

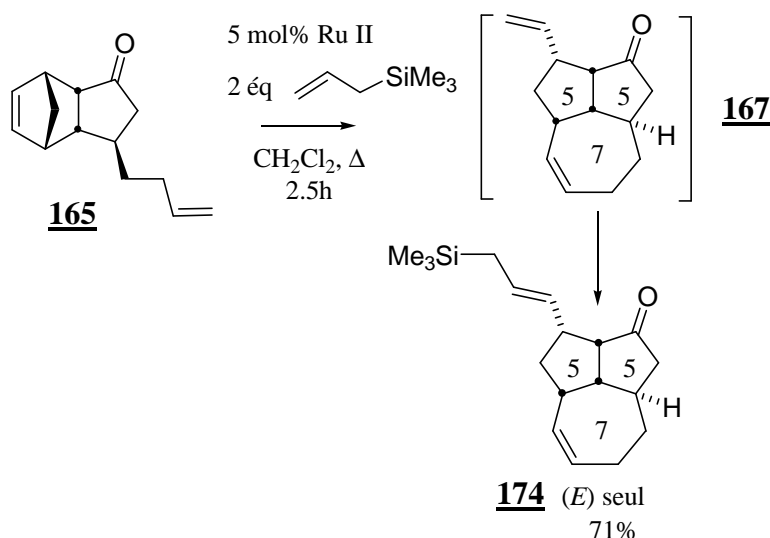


Schéma 293 : Synthèse d'un système 5-5-7 fonctionnalisé

La réaction étant dans ce cas plus longue à température ambiante que dans le cas précédent avec le résidu allylique, celle-ci est portée au reflux du DCM pour achever la conversion de l'adduit domino **167** en produit attendu après métathèse croisée.

⁴²⁵ Cf note 394.

D. Mécanisme de la séquence domino

Par analogie avec ce que propose Arjona, plusieurs chemins réactionnels peuvent être envisagés pour expliquer la formation des composés 5-5-6 et 5-5-7 obtenus (Schéma 294).

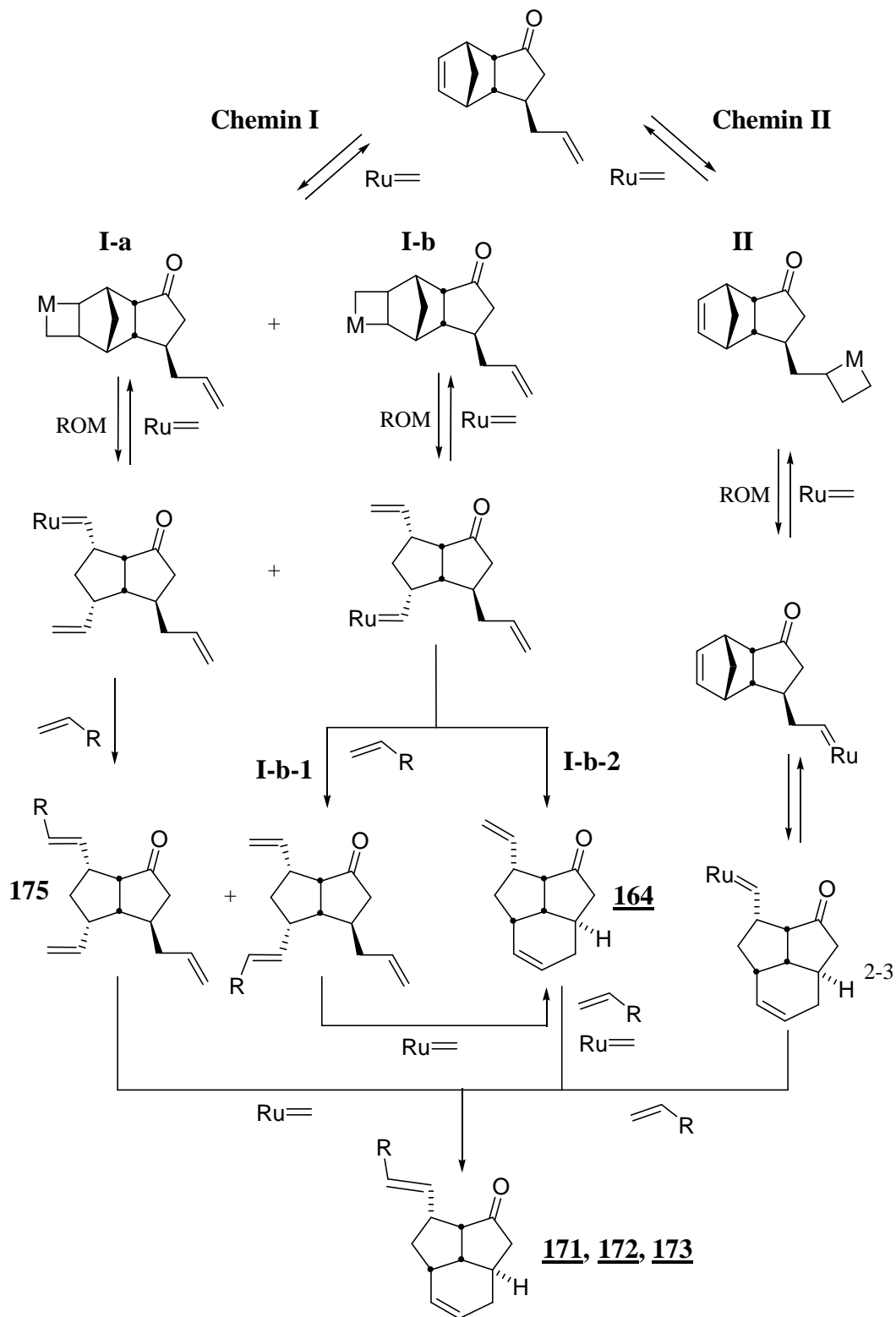


Schéma 294 : Chemins réactionnels envisageables pour la séquence domino étudiée

Une première alternative pour ce mécanisme consiste à envisager l'ouverture du système ponté (**Chemin I**). La formation du métallacyclobutane peut conduire à deux intermédiaires régioisomères. Selon la voie **I-a**, le premier subit une réaction de métathèse croisée pour donner, après réaction intermoléculaire avec un autre équivalent de carbène, le produit domino attendu. Le carbène régioisomère, obtenu par la voie **I-b**, est ensuite positionné pour poursuivre intramoléculairement (selon **I-b-2**) la séquence domino et donner le composé tricyclique **164**. Celui-ci subit enfin une réaction de métathèse croisée pour donner le produit final **171**. Selon **I-b-1**, l'enchaînement fermeture de cycle-métathèse croisée est ici permuté pour donner le composé attendu.

Le second chemin réactionnel (**chemin II**) postule la première formation (moins probable toutefois) du métallacyclobutane au niveau de la double liaison exocyclique qui évolue ensuite selon une réaction d'ouverture-fermeture de cycle puis de métathèse croisée.

Expérimentalement en présence d'un partenaire de métathèse croisée autre que l'éthylène, on observe intermédiairement la formation du composé tricyclique **164** puis sa disparition en faveur de **171**. En l'absence d'éthylène, aucun produit intermédiaire (de type **175**) résultant d'une simple ouverture suivie d'une métathèse croisée n'a pu être observé.

Une expérience menée avec un seul équivalent d'allyltriméthylsilane montre que les deux produits tricycliques **164** et **171** sont obtenus en quantité égale.

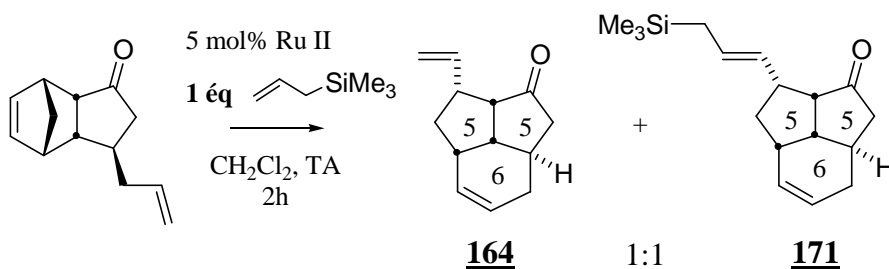


Schéma 295 : Séquence tandem avec 1 équiv d'allyltriméthylsilane

Dans cet exemple, la formation du composé **164** permet selon toute vraisemblance d'écarter le chemin **II** (si l'on omet la réaction du carbène tricyclique avec l'oléfine de départ) et de montrer que le chemin réactionnel suit au moins partiellement la voie **I-b-2**. La différence entre les voies **I-a** et **I-b** réside au niveau du régioisomère formé lors de l'ouverture du système ponté.

Une expérience réalisée sur l'énone **58** ne portant pas de substituant allylique montre cependant dans ce cas que la régiosélectivité de l'ouverture est modeste (Schéma 296).

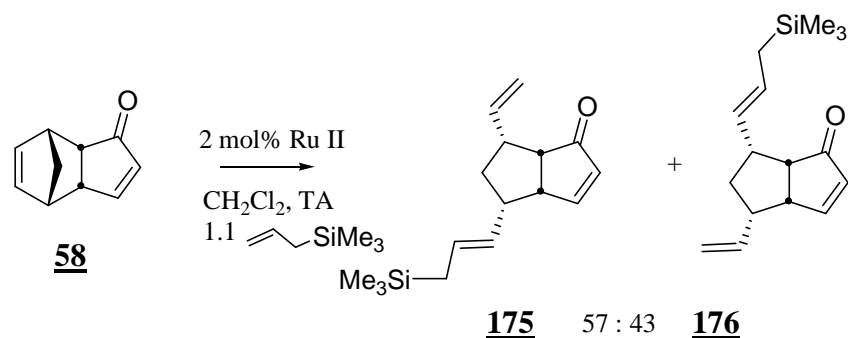


Schéma 296 : Régiosélectivité de l'ouverture de l'énone pontée **58**

L'ensemble de ces observations laisse ainsi penser que l'ouverture du système ponté allylique n'est pas régiosélective et que les deux voies **I-a** et **I-b** sont certainement impliquées dans la formation du composé tricyclique attendu.

Cette question de la régiosélectivité de l'ouverture de norbornènes non symétriques a été étudiée notamment par Blechert,⁴²⁶ Arjona⁴²⁷ et Tam⁴²⁸ (Schéma 297).

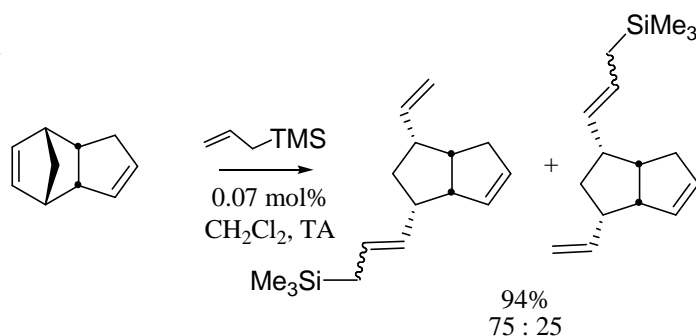
⁴²⁶ Schneider, M. F.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 257-259.

⁴²⁷ Revue : Arjona, A.; Csáky, A. G.; Murcia, M. C.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 611-622.

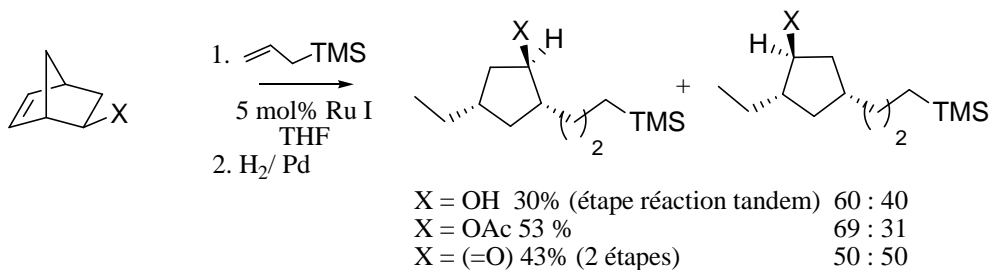
On pourra consulter également : Cuny, G. D.; Cao, J.; Sidhu, A.; Hauske, J. R. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8169-8178.

⁴²⁸ Mayo, P.; Tam, W. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9513-9525.

Blechert



Tam



Arjona et Plumet

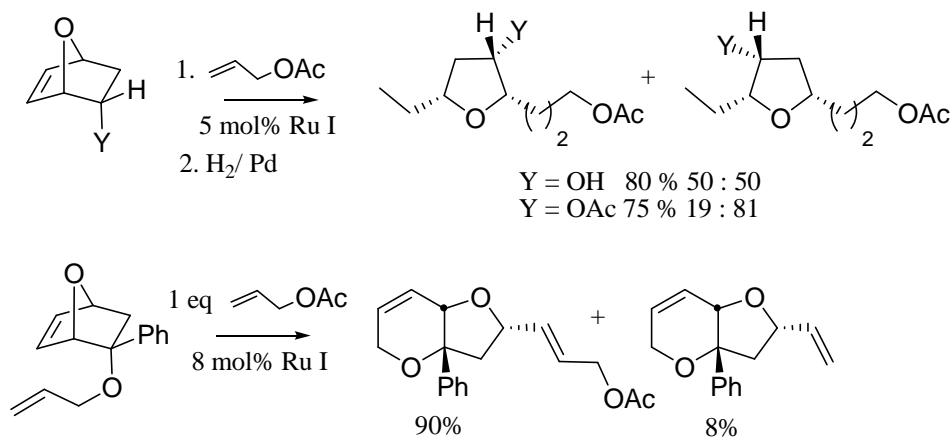


Schéma 297 : Régiosélectivité de l'ouverture des norbornènes

Deux éléments sont à considérer pour rendre compte de la régiosélectivité observée dans ce cas d'un système bicyclique, d'une part lors de l'étape de formation du métallacyclobutane et d'autre part lors de la réaction suivante de métathèse croisée. Les effets stériques ou de complexation entre les ligands du métal et les substituants du système norbornène peuvent alors modifier le cours de la séquence réactionnelle.

III. Extensions de la séquence domino

A. A partir de précurseurs *exo*

La synthèse précédemment menée avec le dérivé *endo* conduit donc à un système tricyclique dont la structure ne diffère de celui des presilphiperfolanols que par la configuration d'une seule jonction de cycle (Schéma 298). Dans le but de tester le potentiel de cette nouvelle réaction, il a été envisagé de mener une étude similaire sur les composés analogues de configuration *exo*, ce qui devrait permettre d'accéder au squelette du produit naturel avec la bonne configuration.

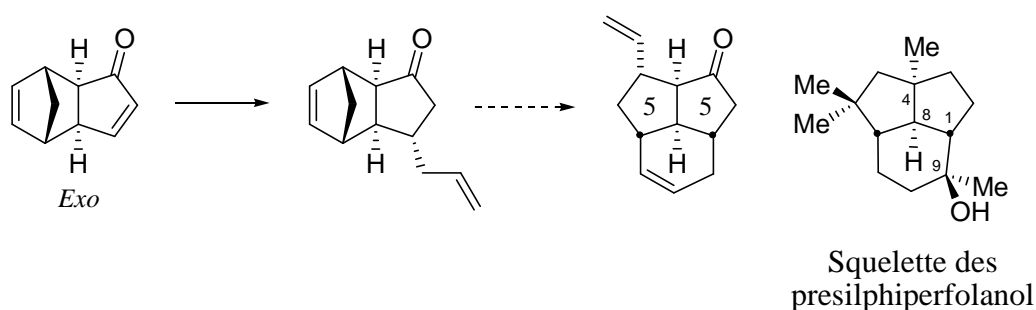


Schéma 298 : Séquence domino à partir de composés *exo*

1. Synthèse des dérivés *exo* pontés

Les composés *exo*, précurseurs de la séquence domino, pourraient être obtenus à partir du dicyclopentadiène-*exo* (**177**) selon une stratégie identique (Schéma 299). L'obtention du dicyclopentadiène-*exo* est décrite par addition-élimination de HI sur le dicyclopentadiène-*endo*.⁴²⁹ L'oxydation allylique du produit obtenu par SeO₂⁴³⁰ suivie de l'oxydation de l'alcool résultant devrait conduire au composé **180** attendu au terme de ces 4 étapes.

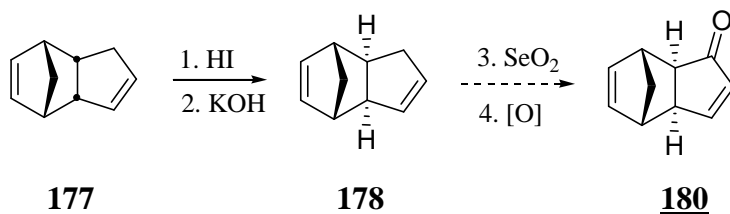


Schéma 299 : Projet de synthèse de l'énone *exo*

⁴²⁹ Oswald, A. A.; Noel, F. J. *Org. Chem.* **1961**, 26, 3948-3957.

Cookson, R. C.; Issaacs, N. S.; Szelke, M. *Tetrahedron* **1964**, 20, 717-722.

Nelson, G. L.; Kuo, C. L. *Synthesis* **1975**, 105-106.

⁴³⁰ Inman, R. C.; Servé, M. P. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1140-1141.

Suite aux difficultés de préparation du dicyclopentadiène-*exo* décrites par Nelson (pureté du produit obtenu, mode opératoire délicat), nous avons envisagé une voie alternative plus concise se fondant sur la réaction de Pauson-Khand.⁴³¹ L'énone *exo* **181** est effectivement obtenue en une étape (54%) en présence du complexe de dicobaltoctacarbonyle, norbornadiène et NMO d'après Moyano⁴³² et Evans⁴³³ (Schéma 300). Après désilylation de l'adduit **181** ainsi obtenu en présence de TBAF au reflux, l'énone *exo* espérée **180** est obtenue avec un rendement de 51%.

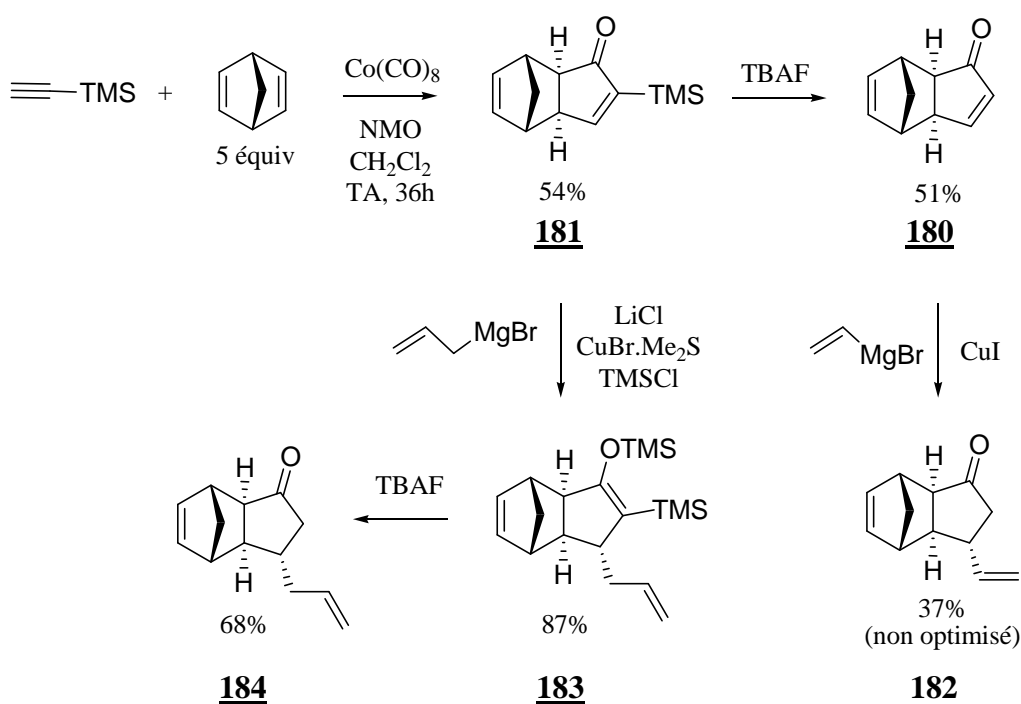


Schéma 300 : Stratégie adoptée pour la synthèse des homologues *exo*

Une quantité suffisante de la cétone *exo* vinylique **182** a pu alors être obtenue (37%) selon une voie analogue à celle précédemment décrite pour le composé *endo* **161** en présence de bromure de vinylmagnésium et d'une quantité catalytique de CuI.

⁴³¹ Pour une revue récente :

Sugihara, T.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1589-1595.

Brummond, K.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3263-3283.

Pour une étude bibliographique approfondie :

Gagosz, F. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique, **2002**.

Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L. Watts, W. E.; Foreman, P. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1973**, 977-981.

⁴³² Castro, J.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7944-7952.

⁴³³ Iqbal, M.; Vyse, N.; Dauvergne, J.; Evans, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7859-7862.

L'accès à l'adduit *exo* allylé **184** est réalisé selon le mode opératoire inspiré par Lipshutz (Schéma 300). L'éther d'énol silylé **183** obtenu (87%), résultant exclusivement d'une attaque selon la face *exo*^{434,435} est ensuite complètement désilylé⁴³⁶ en présence de TBAF (68%). Par rapport à l'approche précédente, le gain est ici de deux étapes⁴³⁷ et permet un accès rapide, toutefois non optimisé, aux adduits *exo* espérés incorporant une unité vinylique (**182**, 37%)⁴³⁸ ou allylique (**184**, 68%).

2. Tentative d'ouverture-cyclisation des adduits *exo*

Malheureusement, dans les conditions de réaction domino et contrairement au cas *endo*, seuls les produits d'ouverture ont été isolés (Schéma 301). Ceci s'explique sans doute par le fait que la tension au niveau du système tricyclique *exo* à former est trop importante. Dans le cas vinylique, cette contrainte est double compte tenu de la configuration *exo* et de la construction non favorable du système 5-5-5.

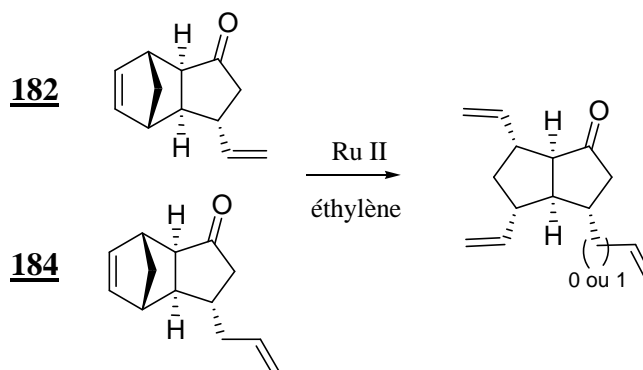


Schéma 301 : Echec de la cyclisations des composés *exo*

⁴³⁴ Pour un exemple d'addition conjuguée sur ce type de cétone *exo* :

Iqbal, M.; Evans, P. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5741-5745.

Schore, N. E. *Synth. Commun.* **1979**, 9, 41-47.

⁴³⁵ Pour une étude de la régio et de la stéréosélectivité de l'addition d'espèces organométalliques sur ces systèmes pontés *endo* ou *exo* :

Dols, P. M. A.; Verstappen, M. H.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1993**, 49, 11353-11372.

⁴³⁶ Pour d'autres exemples, plus délicats à mettre en œuvre, de désilylation de ce type d'énone :

HF : Negishi, E.; Swanson, D. R.; Cederbaum, F. E.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 917-920.

H₂/Pd : Magnus, P.; Exon, C.; Albaugh-Robertson, P. *Tetrahedron* **1985**, 41, 5861-5869.

HCl : Karpf, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4923-4926.

TfOH cat. : Loebach, J. L.; Bennett, D. M.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9690-9691.

⁴³⁷ 3 étapes contre 5 pour l'introduction de la fonction allyle, 2 contre 4 pour accéder à l'énone *exo*.

⁴³⁸ Dans ce cas, la mise en place d'une séquence identique directement à partir de l'adduit de Pauson-Khand n'a pas été examinée. La quantité de produit obtenue selon la voie précédemment décrite était suffisante à ce stade.

Ces observations ont d'ailleurs été confirmées par un calcul de DFT⁴³⁹ réalisé au laboratoire DCPH (Ecole Polytechnique) par Audrey Moores (Schéma 302). La différence d'énergie entre les deux produits tricycliques issus de l'énone *endo* ou *exo* est en effet très importante de l'ordre de 15 kcal.mol⁻¹. Ces deux produits n'étant pas en équilibre, il faut néanmoins considérer cette valeur avec précaution dans l'absolu et ne conférer qu'une dimension relative à ce résultat en faveur du système *endo*.

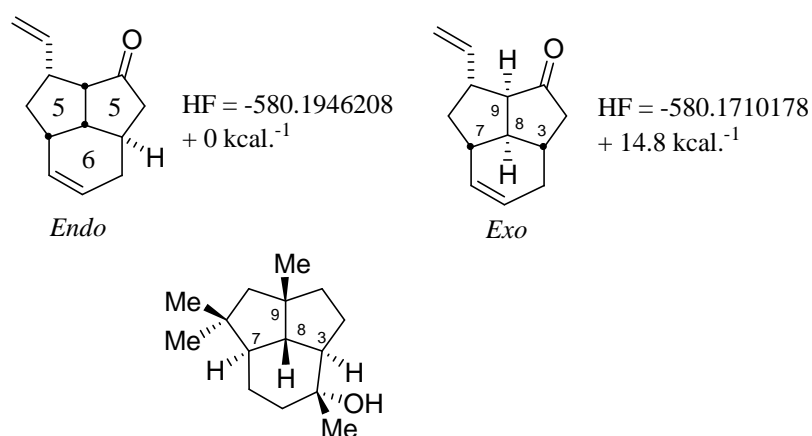


Schéma 302 : Comparaison des énergies des systèmes 5-5-6 *endo* et *exo* par DFT

La structure du squelette des presilphiperfolanols montre cependant que de tels systèmes de type 5-5-6 de jonction C-7-C-8 *trans*, C-8-C-9 *cis*, C-8-C-3 *trans* sont stables. Cette étude prouve qu'ils ne sont pas accessibles par une stratégie domino ; la tension supplémentaire induite par la présence d'une double liaison au niveau du système tricyclique est peut-être à l'origine de ce résultat.

B. Construction de systèmes 6-5-*n* et 5-6-*n*

1. Accès aux tricycles de type 6-5-*n*

Toujours dans l'optique d'étudier le potentiel de cette séquence réactionnelle, il a été envisagé d'étendre ce protocole à la synthèse de système 6-5-*n* (Schéma 303).

⁴³⁹ Sur une base 6-31G* avec le logiciel Gaussian.

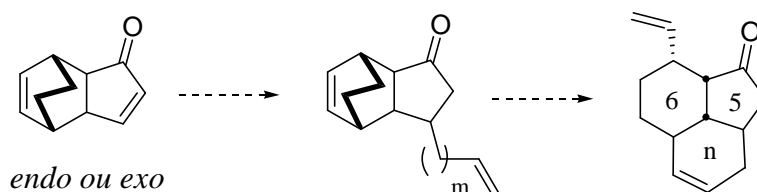
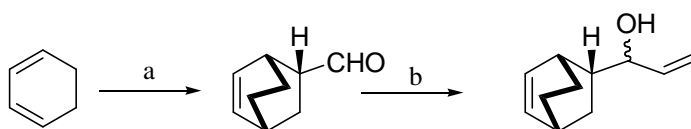


Schéma 303 : Projet de synthèse de structures tricycliques de type 6-5-*n*

a) Approches de Phillips

Phillips⁴⁴⁰ a développé une séquence semblable sur un système de type bicyclo [2.2.2]octène (Schéma 304).



Conditions et réactifs : (a) acroléine, SnCl₄, CH₂Cl₂, -78°C->-30°C, 97%; (b) bromure de vinylmagnésium, THF, -78°C, 3h, 65%.

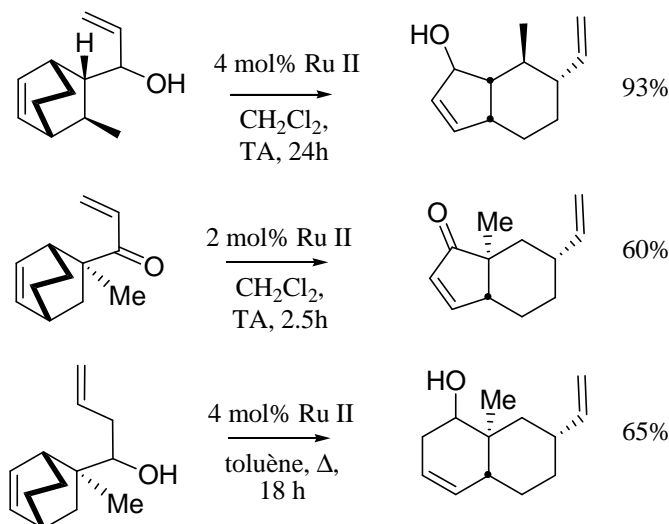


Schéma 304 : Synthèse de décalines et d'hydrindanes par Phillips

⁴⁴⁰ Minger, T. L.; Phillips, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5357-5359.

Les systèmes décalines et hydrindanes fonctionnalisés sont obtenus avec de bons rendements (52-93%) en présence du catalyseur de Ru II. Les auteurs notent que le catalyseur de Grubbs I est inefficace. Ils soulignent également l'importance d'effectuer au préalable une purge du système avec de l'éthylène pour atteindre des rendements satisfaisants.

Il a été envisagé de tester rapidement la faisabilité de cette séquence à partir d'un précurseur décrit. L'objectif est ici d'évaluer l'hypothèse selon laquelle l'ouverture d'un cycle à 6 chaînons compris dans un bicyclic 6-5 *exo* pourrait induire suffisamment de souplesse pour permettre une cyclisation tandem (Schéma 305).

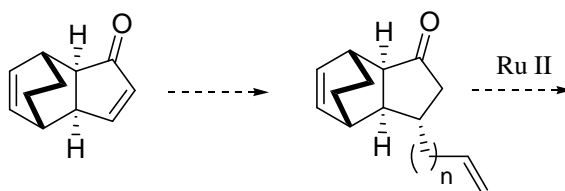


Schéma 305 : Modèle *exo* pour l'ouverture d'un cycle à 6 chaînons par métathèse

b) Synthèse des précurseurs

La synthèse de l'énone conjuguée *exo* **187** a donc été réalisée en trois étapes (Schéma 306) à partir du 5,5-diméthoxy-1,2,3,4-tétrachlorocyclopentadiène commercial d'après la procédure décrite par Chou.⁴⁴¹

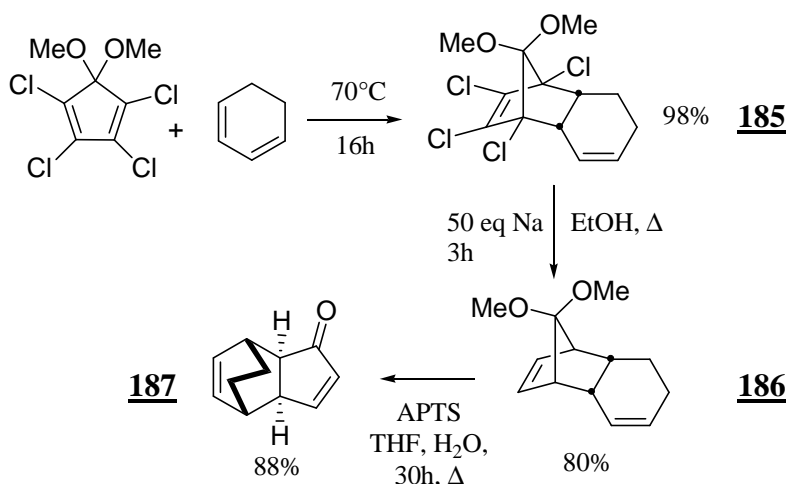


Schéma 306 : Synthèse de l'énone **187** d'après Chou

⁴⁴¹ Chou, T. C.; Chen, L. L.; Lin, C. T. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1301-1306.

Le composé tétrachloré **185** est obtenu après réaction de Diels-Alder (98%) avec le cyclopentadiène substitué commercial. Celui-ci est ensuite déchloré⁴⁴² en présence d'un large excès de sodium dans l'éthanol (80%). L'acétal **186** est ensuite déprotégé en présence d'APTS à chaud dans un mélange THF/H₂O. Il subit ensuite *in situ* un réarrangement de Cope pour conduire directement au produit *exo* attendu (88%) (**187**, Schéma 307). L'énone **187** obtenue est ensuite allylée dans les conditions déjà évoquées. Un seul diastéréoisomère résultant d'une attaque selon la face *exo* (**188**) est obtenu avec un rendement non optimisé de 51%.

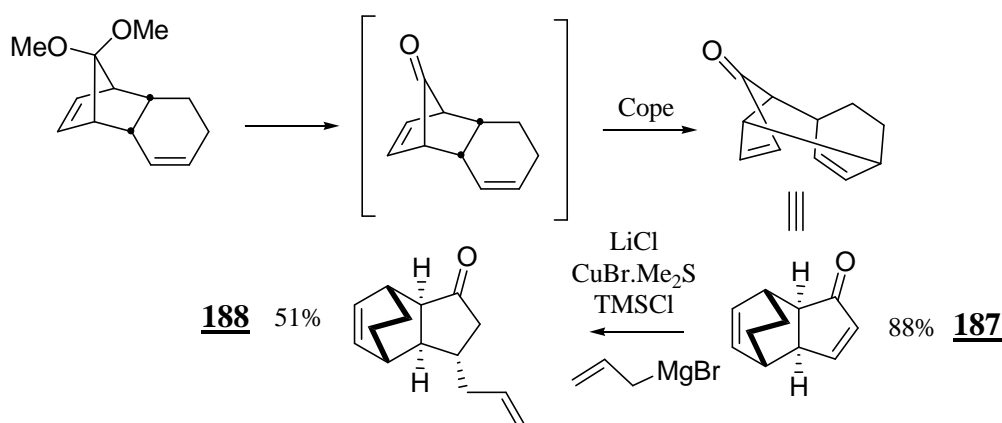


Schéma 307 : Fin de la synthèse du précurseur de la réaction domino

c) Echec de l'ouverture du système ponté

En revanche contrairement à ce que Phillips avait observé sur des systèmes pontés analogues, le composé **188** reste inerte après un ajout de 10 mol% de catalyseur de Grubbs II sous atmosphère d'éthylène à température ambiante comme au reflux du dichlorométhane ou du toluène. Aucun produit de simple ouverture du cycle n'est observé, les produits de dégradation étant alors majoritaires (Schéma 308).

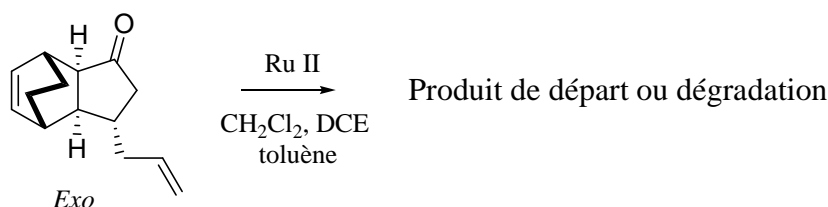


Schéma 308 : Echec de la tentative d'ouverture du cycle par métathèse

⁴⁴² Lap, B. V.; Paddon-Row, M. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4979-4981.

Pour une déchloration en présence de Na/NH₃ : Mehta, G.; Reddy, S. R. *Chem. Commun.* **1999**, 2193-2194.

Cette observation rejoint ici celle de Hagiwara⁴⁴³ qui n'avait pas été non plus en mesure d'accéder au composé bicyclique correspondant (Schéma 309). Dans ce cas, l'encombrement stérique de la double liaison en raison de la proximité de trois groupements méthyles pourrait empêcher l'approche du catalyseur.

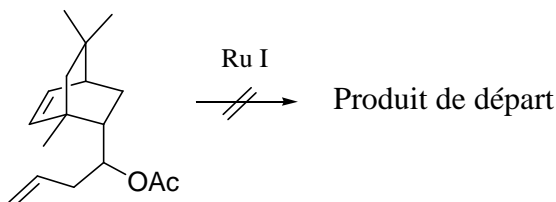


Schéma 309 : Echec également constaté par Hagiwara

Dans notre cas, la configuration *exo* du substrat serait susceptible d'expliquer cette absence de réaction. Pour tester cette hypothèse, la synthèse de l'homologue *endo* a été envisagée dans un second temps en suivant une approche décrite par Herz.^{444, 445}

L'adduit de Diels-Alder entre le 1,3-cyclohexadiène et la *p*-benzoquinone fraîchement sublimée est obtenu avec un rendement de 82%⁴⁴⁶ (**189**, Schéma 310). Une époxydation chimiosélective de la double liaison appauvrie en électrons conduit, après réarrangement de Favorskii, à la cyclopenténone pontée correspondante **191**.⁴⁴⁷ La fonction ester résiduelle est ensuite saponifiée et le composé obtenu est décarboxylé^{448,449} pour conduire au composé **192** attendu au terme d'une séquence comprenant 5 étapes (rendement global 30%). Le précurseur allylé **193** est ensuite obtenu de façon totalement diastéréosélective dans les conditions déjà décrites (76%).

⁴⁴³ Hagiwara, H.; Katsumi, T.; Endou, S.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 58, 6651-6654.

⁴⁴⁴ Herz, W.; Iyer, V. S.; Nair, M. G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3519-3521.

Yamashita, Y.; Mukai, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1741-1744.

⁴⁴⁵ Pour une stratégie alternative : Böhm, M. C.; Carr, R. V. C.; Gleiter, R.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7218-7228.

⁴⁴⁶ Barborak, J. C.; Khoury, D.; Maier, W. F.; Schleyer, P. R.; Smith, E. C.; Smith, W. F.; Wyrick, C. J. *Org. Chem.* **1979**, *44*, 4761-4766.

⁴⁴⁷ Marchand, A. P.; Chander Suri, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2041-2043.

⁴⁴⁸ Klunder, A. J. H.; de Valk, W. G.; Verlaak, J. M.; Schellekens, J. W.; Noordik, J. H.; Parthasarathi, V.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 963-973.

⁴⁴⁹ Garland, R. B.; Miyano, M.; Pineh, D.; Clare, M.; Finnegan, P. M.; Swenton, L. J. *Org. Chem.* **1990**, *55*, 5854-5861.

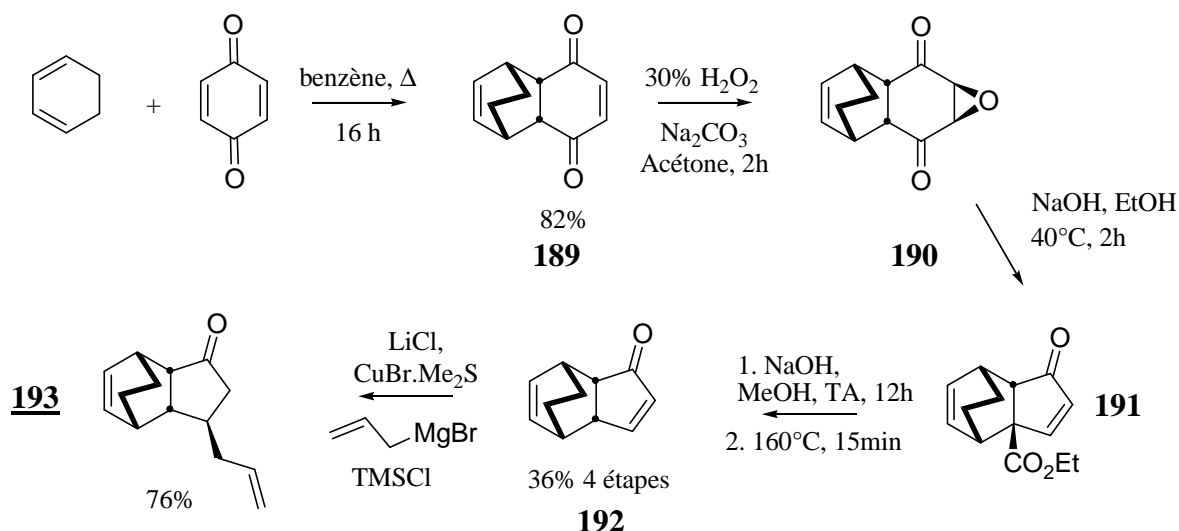


Schéma 310 : Synthèse de l'énone *endo* allylée **193**

Malheureusement, comme dans le cas de l'homologue *exo*, il n'a pas été possible d'ouvrir un tel système tricyclique (Schéma 311).

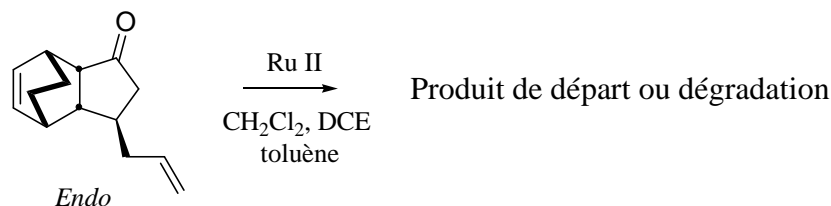
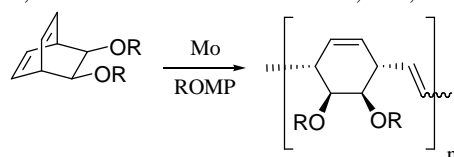


Schéma 311 : Echec de l'ouverture du système tricyclique *endo*

L'équilibre de la réaction d'ouverture de cycle serait alors très déplacé en faveur du produit ponté dans le cas d'un système à 6 chaînons (contrairement à son homologue à 5 chaînons).

En dehors des réactions de polymérisation,⁴⁵⁰ le travail de Phillips est, à notre connaissance, le seul exemple de la littérature décrivant l'ouverture⁴⁵¹ de ce type de système par métathèse.

⁴⁵⁰ Pour un exemple de polymérisation par ouverture de cycle (ROMP) en présence du catalyseur de Shrock : Conticello, V. P.; Gin, D. L.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9708-9710.



⁴⁵¹ Pour un exemple d'ouverture dans des conditions oxydantes plus classiques (NaIO₄, RuCl₃) :

Après avoir étudié l'influence de la taille du cycle susceptible d'être formé au terme de la séquence domino sur des composés *endo* ou *exo* et tenté d'ouvrir un système ponté pour libérer un cycle à six chaînons, il a été envisagé de réaliser l'addition conjuguée sur un dérivé de type cyclohexénone et non plus cyclopenténone pour mettre en place une séquence analogue et accéder ainsi à des systèmes de types 5-6-*n* (Schéma 312).

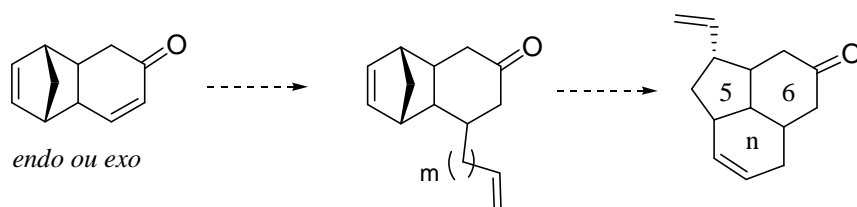


Schéma 312 : Projet de synthèse de systèmes tricycliques 5-6-*n*

2. Accès au tricycle 5-6-*n*

a) Tentative de synthèse de l'énone *exo* **194**

Par analogie avec la séquence impliquant l'adduit **163**, la synthèse de l'énone *endo* ou *exo* **194** a été considérée.

Une seule référence par Shiner⁴⁵² fait état de la synthèse du composé **194** –de configuration *exo*–obtenu par réaction de Diels-Alder entre le diène de Danishefsky^{453,454} et le norbornadiène suivie d'une élimination catalysée par TMSOTf (Schéma 313).⁴⁵⁵

Shiner

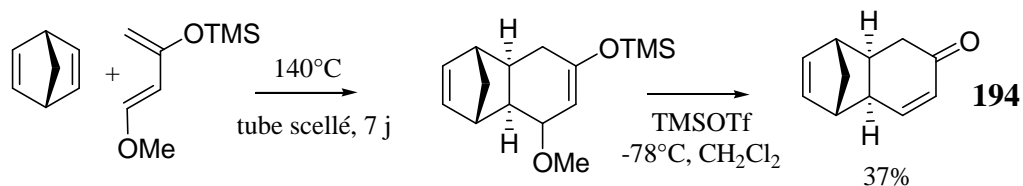


Schéma 313 : Synthèse de l'énone **194** par Shiner

Hauser, F. M.; Mal, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5688-5690.

⁴⁵² Shiner, C. S.; Vorndam, P. E.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5699-5701.

⁴⁵³ Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.

Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Yan, C. F.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6996-7000.

⁴⁵⁴ Préparé avec un rendement de 60% à partir de la 4-méthoxybutène-2-one en présence de Et₃N·ZnCl₂ et TMSCl.

⁴⁵⁵ Vorndam, P. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3693-3695.

Après avoir tenté de répéter à plusieurs reprises ce protocole,⁴⁵⁶ il n'a pas été possible d'isoler le produit attendu.⁴⁵⁷ De multiples produits sont alors formés dans ces conditions rendant cette réaction inexploitable.

b) Approches pour la synthèse de l'énone *endo* **194**

Dans ce contexte, une approche alternative pour la synthèse du composé homologue *endo* a été envisagée.⁴⁵⁸ La synthèse de l'adduit **195** a été ainsi réalisée en deux étapes (Schéma 314) après réaction de Diels-Alder⁴⁵⁹ entre le 1,3-cyclohexadiène et l'hexachlorocyclopentadiène, suivie d'une déchloration.

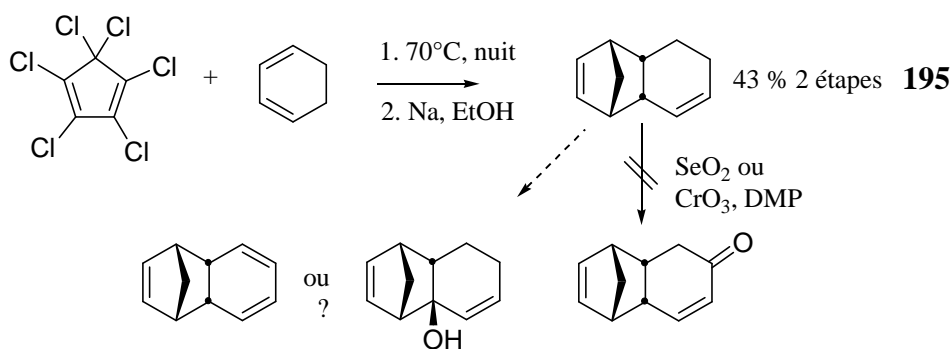


Schéma 314 : Tentative de synthèse de l'énone **194** *endo*

L'oxydation allylique de cet adduit (**195**) en présence de SeO_2 a conduit à un mélange de produits difficilement séparables parmi lesquels le produit attendu n'a pas été identifié. Au vu des spectres RMN, il semble que l'alcool résultant de l'oxydation de la seconde position allylique tri-substituée ait été formé. Il est possible par ailleurs que l'élimination de l'alcool obtenu constitue une réaction secondaire non négligeable. D'autres tentatives d'oxydation allylique (SeO_2 , $t\text{-BuOOH}$ / CrO_3 , 2,5-diméthylpyrazole^{460,461}) se sont également soldées par un échec.

⁴⁵⁶ Ce protocole est sommairement décrit dans le corps de l'article de Shiner et dans la partie supplémentaire disponible sur micro-film. Après maintes recherches, le service de prêt inter-bibliothèques à l'Ecole Polytechnique n'a pas été en mesure d'obtenir une copie de cette partie expérimentale tant convoitée. C'est directement auprès de l'éditeur du *J. Am. Chem. Soc.* (l'ACS) moyennant \$17 qu'il a finalement été possible de l'obtenir.

⁴⁵⁷ Quel dommage lorsqu'il faut près d'un mois pour se procurer cette référence.

⁴⁵⁸ Cette stratégie a été envisagée par analogie avec celle mise au point pour la synthèse de l'énone **58** après oxydation allylique du dimère du dicyclopentadiène *endo*.

⁴⁵⁹ Cárdenas, C. G. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1631-1637.

⁴⁶⁰ Salmond, W. G.; Barta, M. A.; Havens, J. L. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2057-2059.

Devant ces difficultés, un schéma beaucoup moins direct (Schéma 315) a été conçu en envisageant un réarrangement de Wharton (par analogie avec l'interconversion présentée pour les composés **56** et **58**) à partir d'un intermédiaire décrit par Takano.⁴⁶²

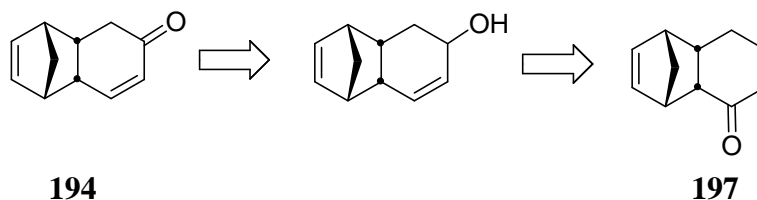


Schéma 315 : Stratégie alternative envisagée pour la synthèse de l'énone **194**

L'adduit de Diels-Alder⁴⁶³ obtenu entre le cyclopentadiène et la *p*-benzoquinone fraîchement sublimée (76%) est réduit dans les conditions de Luche (44%)⁴⁶⁴ pour conduire au diol allylique (**196**) correspondant. En présence d'une quantité catalytique de Pd₂Cl₂(PPh₃)₂ et de formiate d'ammonium au reflux de l'acétonitrile, l'énone attendue (**197**) est obtenue avec un bon rendement (72%) (Schéma 316).

⁴⁶¹ Pour des exemples avec les modes opératoires d'une telle oxydation allylique :

Liddle, J.; Huffman, J. W. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7607-7612.

Lee, K.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5590-5591.

Pearson, A. J.; Fang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5284-5292.

⁴⁶² Takano, S.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *Synlett* **1993**, 601-602.

Takano, S.; Higashi, Y.; Kamikubo, T.; Moriya, M.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1993**, 948-950.

⁴⁶³ Marchand, A. P.; Allen, R. W. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1596-1596.

Barborak, J. C.; Khoury, D.; Maeir, W. F.; Schleyer, P. R.; Smith, E. C.; Wyrick, C. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4761-4766.

⁴⁶⁴ Contrairement aux nombreux résultats de la littérature, il n'a pas été possible d'obtenir un rendement supérieur après plusieurs essais. Les raisons de ce constat sont encore inconnues : solubilité aqueuse du diol, dégradation ?

On pourra consulter à titre d'exemple :

Wu, H. J.; Chao, C. S.; Lin, C. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7687-7693.

Parchand, A. P.; LaRoe, W. D.; Sharma, G. V. M.; Suri, S. C.; Reddy, D. S. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1622-1625.

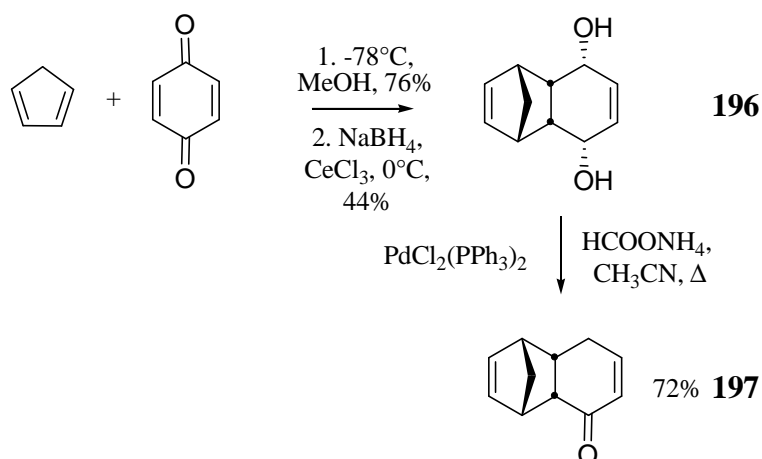


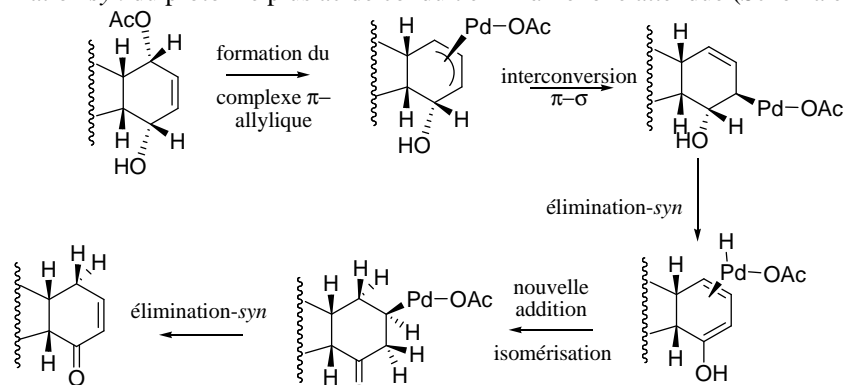
Schéma 316 : Synthèse de l'énone 197 d'après Takano

La présentation du mécanisme proposé par Takano⁴⁶⁵ pour le réarrangement du monoacétate correspondant est reporté en note.⁴⁶⁶

L'époxydation en conditions basiques de l'énone ainsi obtenue conduit au céto-époxyde **198** correspondant (79%), substrat du réarrangement de Wharton.⁴⁶⁷ Le traitement de celui-ci avec 5 équivalents d'hydrazine-hydrate ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique dans l'éthanol (0.25M) conduit à l'alcool allylique espéré (**199**) avec un rendement de 27%. L'utilisation d'un excès d'hydrazine comme une modification des conditions de température ou de concentration n'ont pas permis d'améliorer ce rendement. Seul l'usage d'hydrazine monohydrate ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) dans l'éthanol (0.25M) à température ambiante a permis d'améliorer modestement ce rendement pour atteindre 41% (Schéma 317).

⁴⁶⁵ Takano, S.; Moriya, M.; Kamikubo, T.; Hiroya, K.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8485-8488.

⁴⁶⁶ Takano postule la formation d'un complexe π -allylique suivie d'un interconversion π - σ et d'une élimination *syn*. Le complexe de palladium s'additionne ensuite de nouveau selon la face la plus dégagée. Une isomérisation suivie d'une élimination *syn* du proton le plus acide conduit enfin à l'énone attendue (Schéma en note).



⁴⁶⁷ Se reporter aux références déjà évoquées au chapitre précédent : note 328.

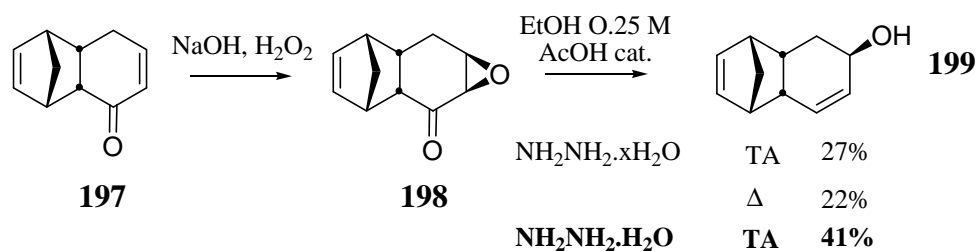


Schéma 317 : Réarrangement de Wharton pour la synthèse de l'alcool 199

L'alcool allylique est ensuite oxydé en présence d'IBX. Le suivi de cette réaction par CCM ne montre la formation que d'un seul produit. Après traitement aqueux en revanche, deux composés sont obtenus dans un rapport 1:3 : l'énone attendue (**194**) ainsi qu'un composé réarrangé (**200**) dont la structure a pu être déterminée par RMN (Schéma 318).

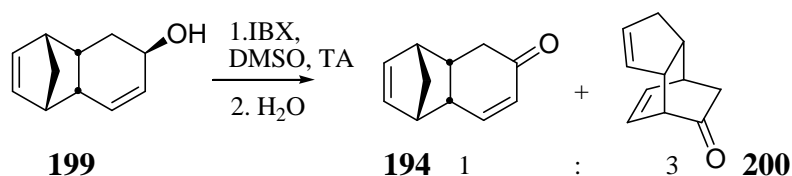


Schéma 318 : Obtention d'un mélange de deux produits après oxydation

Liao⁴⁶⁸ a décrit un réarrangement thermique⁴⁶⁹ de cette nature, de type Cope,⁴⁷⁰ sur des composés similaires obtenus par réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et une *ortho*-benzoquinone masquée dérivée d'un méthoxyphénol (Schéma 319).

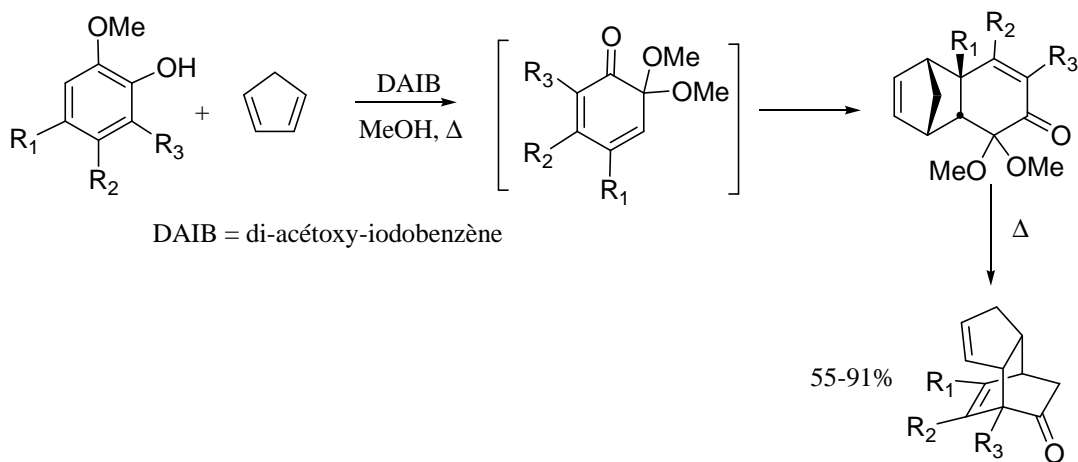


Schéma 319 : Instabilité thermique de système type énone conjuguée 194 par Liao

⁴⁶⁸ Hsu, D. S.; Rao, P. D.; Liao, C. C. *Chem. Commun.* **1998**, 1795-1797.

⁴⁶⁹ Pour une observation semblable : Yamashita, Y.; Mukai, T. *Chem. Lett.* **1978**, 919-922.

⁴⁷⁰ Pour d'autres exemples sur des systèmes pontés semblables : Bratby, D. M.; Chadwick, J. C.; Fray, G. I.; Saxton, R. G. *Tetrahedron* **1977**, 33, 1527-1532.

Dans l'étape d'oxydation étudiée, le caractère exothermique de la neutralisation de la réaction (ajout d'eau pour faire précipiter les sels d'IBX) pourrait expliquer la formation de ce produit de réarrangement.

Quelles que soient les conditions d'allylation de la cétone **194** (LiCl, CuBr.Me₂S, bromure d'allylmagnésium, TMSCl) ou de type Sakurai (triméthylsilylacétylène, trichlorure d'indium), le produit isomérisé **200** précédemment décrit est obtenu très majoritairement ; le produit désiré n'est présent qu'à l'état de trace.

A l'issue de cet effort de synthèse, nous avons donc mis en évidence que le produit initialement visé est prompt à se réarranger selon une réaction de type Cope. Cette observation n'avait pas été prévue d'après l'examen de la littérature avec la synthèse de l'homologue *exo* par Shiner. Ce n'est que tardivement que les travaux de Liao ont apporté un éclairage important qui invite à reconsidérer cette voie.

En l'absence d'une étude plus approfondie de la stabilité de ce type de composé en fonction des différents substituants de l'énone par exemple, il a donc fallu abandonner cette méthode impliquant une énone pontée de configuration *endo*. En revanche, il serait nécessaire de reconsidérer la synthèse de l'énone *exo* décrite par Shiner. En effet, ce système ne devrait pas subir de réarrangement thermique. Il serait alors possible d'étudier la réactivité de ce type de substrat dans la synthèse domino avant de se résigner éventuellement à écarter cette méthode pour la construction de composés tricycliques de type 5-6-*n* (Schéma 320).

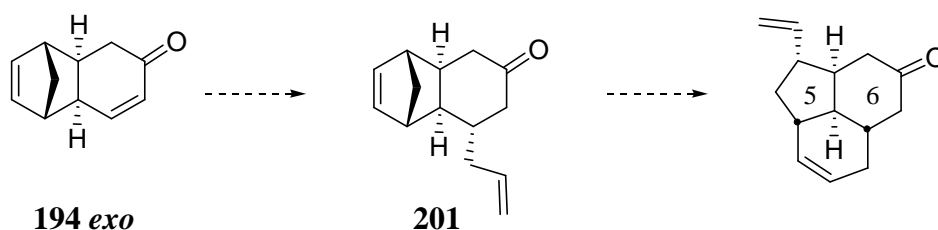


Schéma 320 : Perspective avec l'énone *exo* **194**

C. Séquence tandem à partir d'adduits 1-2

1. Synthèse des précurseurs et tentatives de protection

Après avoir étudié en détail le potentiel et les limitations de la réaction domino impliquant des produits dérivés d'une addition conjuguée, nous avons songé à mener une étude comparable sur des systèmes obtenus après addition-1,2 (Schéma 321).

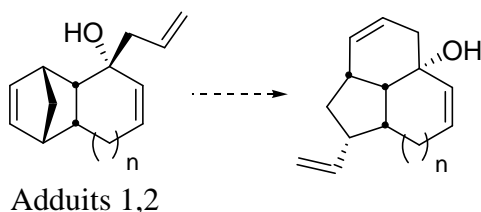


Schéma 321 : Projet de séquence domino à partir d'adduits-1,2

Dans ce cas également, l'addition-1,2 sur les dérivés de type cyclopenténone et cyclohexénone⁴⁷¹ s'effectue selon la face *exo* la plus dégagée (Schéma 322).

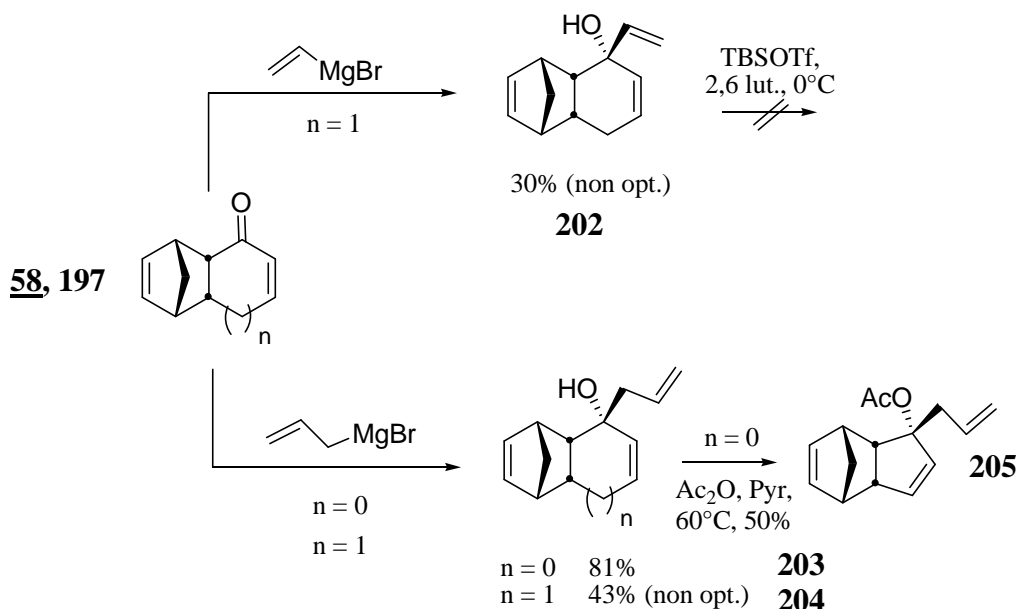


Schéma 322 : Addition-1,2 et tentative de protection de l'alcool tertiaire résultant

⁴⁷¹ Les rendements sont plus faibles pour cette série à six chaînons car la pureté des produits de départ utilisé n'était que « moyenne ».

La protection de l'alcool tertiaire ainsi obtenu (**203**) s'est cependant révélée délicate. Le groupe TBS ne pouvant être installé suite à un encombrement trop important, c'est un acétate qui a pu être introduit en présence de 10 équivalents d'anhydride acétique et de pyridine à 60°C. Dans le cas du cycle à six chaînons, une tentative de protection de l'alcool vinylique obtenu⁴⁷² (**202**) a échoué suite à l'élimination de cet alcool tertiaire. Une étude plus approfondie des différentes méthodes existantes pour protéger un alcool tertiaire encombré (cétènes ou isocyanates⁴⁷³ par exemple) n'a toutefois pas été réalisée.

2. Tentative d'ouverture-cyclisation

Dans les conditions domino sous atmosphère d'éthylène, aucun produit tricyclique n'a pu être observé, que la fonction alcool soit protégée ou non. Seul le produit d'ouverture est alors obtenu avec un faible rendement (<10%) (Schéma 323). Un résultat identique est obtenu avec le composé vinylique **202**.

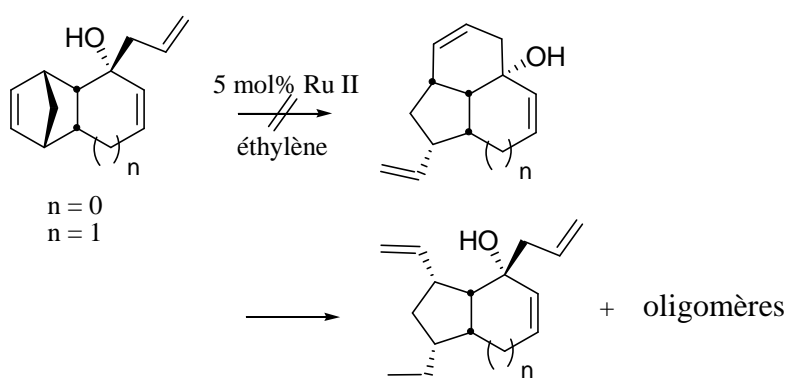


Schéma 323 : Echec de la séquence domino sur les produits d'addition 1,2

Il est possible que la présence d'un centre quaternaire à proximité nuise à la coordination du carbène et / ou à l'étape de cyclisation compte tenu des contraintes de tension de cycle.

Le rôle de la double liaison dans le cycle à cinq chaînons de **58**, qui pourrait introduire une tension de cycle supplémentaire, a été considéré en préparant le dérivé saturé **204**.

⁴⁷² Kaiser, E. M.; Woodruff, R. A. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 119-1199.

⁴⁷³ Bailey, W. J.; Griffith, J. R. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2690-2691.

A partir de l'énone **58**, une addition conjuguée d'hydrure⁴⁷⁴ conduit à la cétone **204** (78%) qui est ensuite fonctionnalisée (48%, non optimisé). Dans cet exemple, la polymérisation est également importante pendant la réaction de métathèse. Seul le produit de simple ouverture (**206**) est isolé à l'état de traces. Le produit de départ n'est pas complètement consommé après 4h à température ambiante en présence du catalyseur de Grubbs II sans doute en raison d'une complexation de l'espèce réactive au niveau du site allylique (Schéma 324).⁴⁷⁵

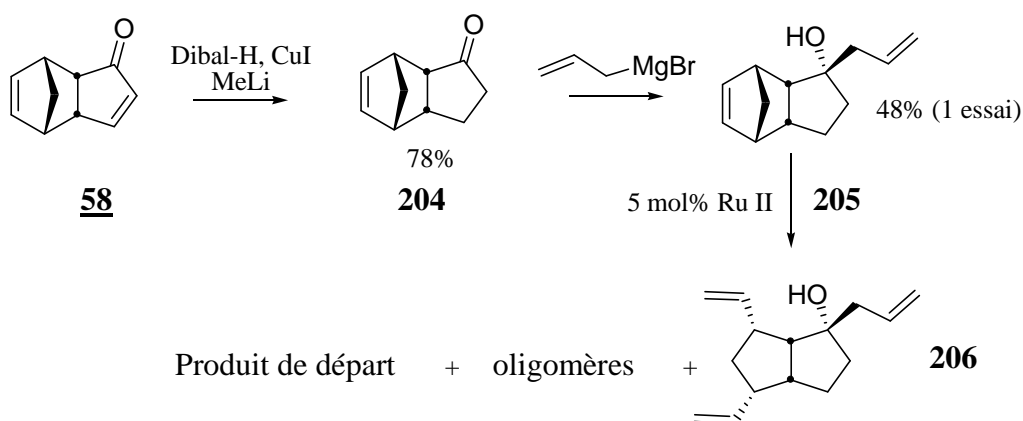


Schéma 324 : Séquence domino tentée sur le dérivé allylique 205

Hagiwara observe d'ailleurs un résultat identique sur la cyclisation de composés analogues présentant un alcool libre. Les produits de départ sont alors entièrement récupérés (Schéma 325).

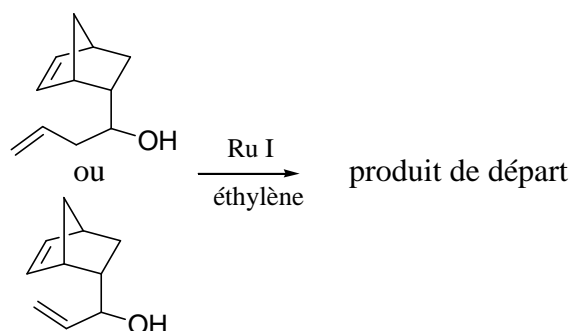


Schéma 325 : Nécessaire protection des alcools montrée par Hagiwara

⁴⁷⁴ D'après un mode opératoire inspiré de : Tsuda, T.; Hayashi, T.; Satomi, H.; Kawaloto, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 537-540.

⁴⁷⁵ Hoye a montré que la présence d'alcool allylique a un effet bénéfique dans le cas de la fermeture de cycle par métathèse ; ceci ne semble pas être le cas ici Hoye, T. R.; Zhao, H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1123-1125.

En revanche, dans le cas de systèmes non pontés, Harrity⁴⁷⁶ a montré pour la synthèse de systèmes tricycliques angulaires que la protection des fonctions alcools allyliques tertiaires n'est pas toujours indispensable (Schéma 326).

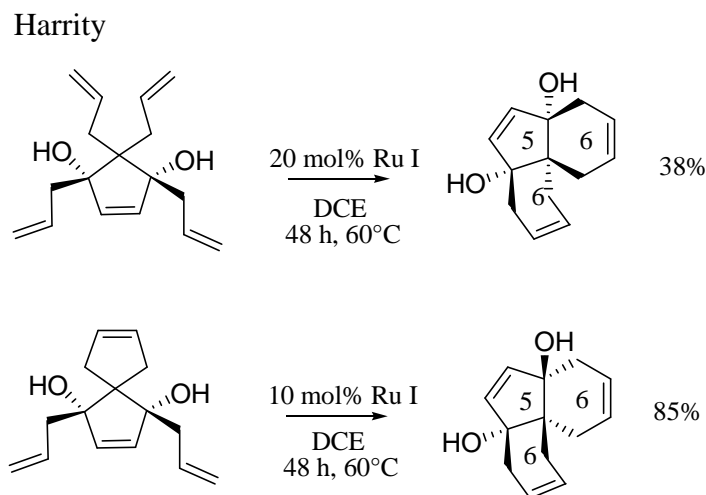


Schéma 326 : Synthèse de systèmes tricycliques angulaires non protégés par Harrity

Le produit **207** d'addition-1,2 diastéréosélective du bromure d'allyle magnésium sur le composé ponté **163** pourrait permettre l'introduction d'une seconde étape de cyclisation dans cette séquence pour accéder à des systèmes tétracycliques de type 6-5-5-6 selon une approche domino double (Schéma 327). Dans ce cas à nouveau, le produit de départ reste majoritairement intact. En revanche, le composé **208** résultant de l'ouverture du pont suivie d'une cyclisation a pu être observé. Cette observation confirme que la cyclisation pour former le système 5-5-6 est bien favorisée par rapport à celle impliquant un centre allylique quaternaire.

⁴⁷⁶ Bassindale, M. J.; Edwards, A. S.; Hamley, P.; Adams, H. *Chem. Commun.* **2000**, 1035-1036.

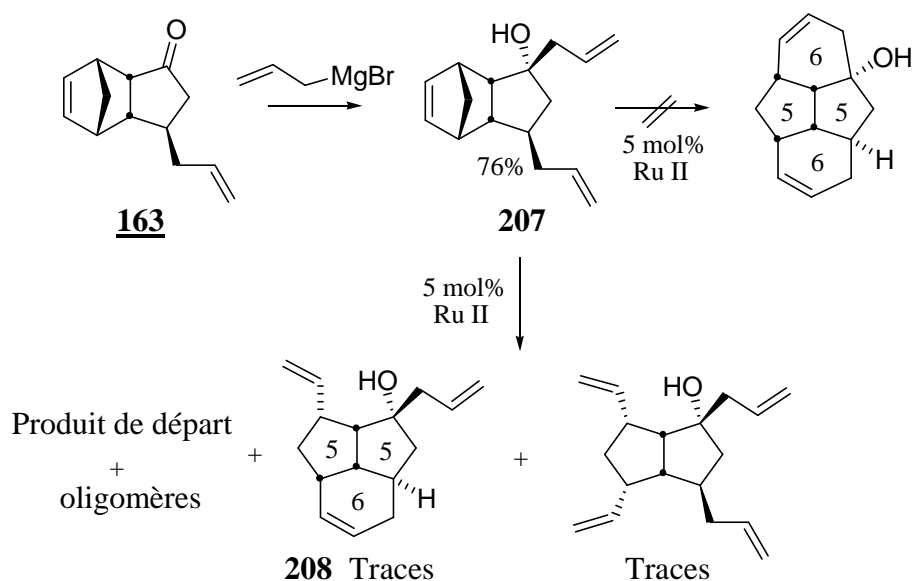


Schéma 327 : Tentative de double cyclisation domino

L'addition de bromure d'allylmagnésium sur l'adduit tricyclique **164** donne de façon diastéréosélective un seul alcool allylique **208**. Une tentative de cyclisation en présence du catalyseur de Grubbs 1ère génération conduit de manière inattendue à un produit isomérisé^{477,478} (avec un rendement de 50% et dont la structure n'a pas été déterminée) et non au produit tétracyclique espéré (Schéma 328).

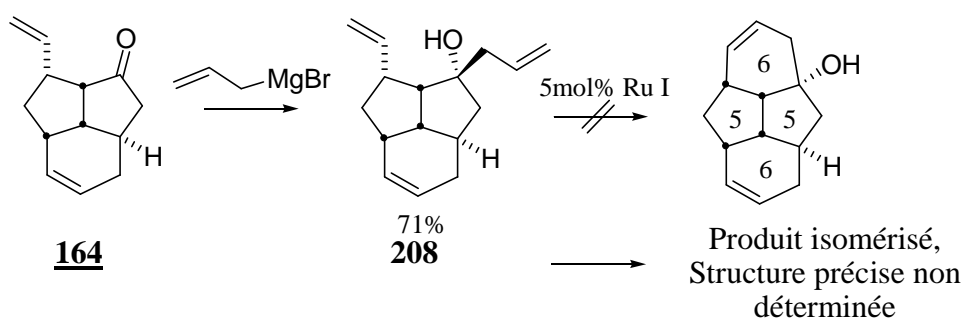


Schéma 328 : Isomérisation du tricycle 208 en présence de Ru I

⁴⁷⁷ Pour une revue récente des réactions d'isomérisation en présence d'un catalyseur de métathèse : Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865-1880.

⁴⁷⁸ On pourra consulter également : Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643-644, 247-252.

Pour une application synthétique à la déprotection de groupes allyles : Cadot, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1839-1841.

Dans le cas de cette série de composés 1,2, ces résultats sont encore préliminaires dans la mesure où l'étude de l'influence de différents groupes protecteurs sur l'issue de la réaction n'a pas été étudiée compte tenu de l'encombrement. Le groupe acétate est le seul à avoir été testé. Certains auteurs suggèrent néanmoins que celui-ci est susceptible d'inhiber les réactions de métathèse.⁴⁷⁹ Malgré ces échecs, ces observations permettent cependant de montrer que l'issue de la réaction domino est ici nettement différent. La seule présence d'un centre quaternaire empêche ainsi de concevoir un accès rapide à un nouveau type de systèmes tétracycliques fonctionnalisés.

⁴⁷⁹ On pourra consulter :

note 72 (revue par Diver) p 1345.

Poulsen, C. S.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4441-4449.

Kim, M.; Park, S.; Maifield, S. V.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10242-10243.

Nayek, A.; Baneryee, S.; Sinha, S.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6457-6460.

Conclusion et Perspectives

L'étude de cette nouvelle séquence domino-tandem a montré que seuls les produits résultant d'une addition conjuguée sur les composés *endo* conduisaient aux systèmes attendus. Cette réaction permet un accès stéréocontrôlé, rapide et efficace à un ensemble varié de composés tricycliques fonctionnalisés de type 5-5-6 ou 5-5-7 au terme d'une séquence constituée d'une ouverture de cycle par métathèse suivie d'une cyclisation et d'une réaction de métathèse croisée avec divers partenaires. Les résultats liés aux composés *exo* ou concernant la synthèse de systèmes 5-6-*n* et 6-5-*n* s'avèrent plus décevants en l'état actuel des expériences réalisées. Les principaux résultats obtenus à l'issue de cette étude sont résumés dans le Schéma 329 page suivante.

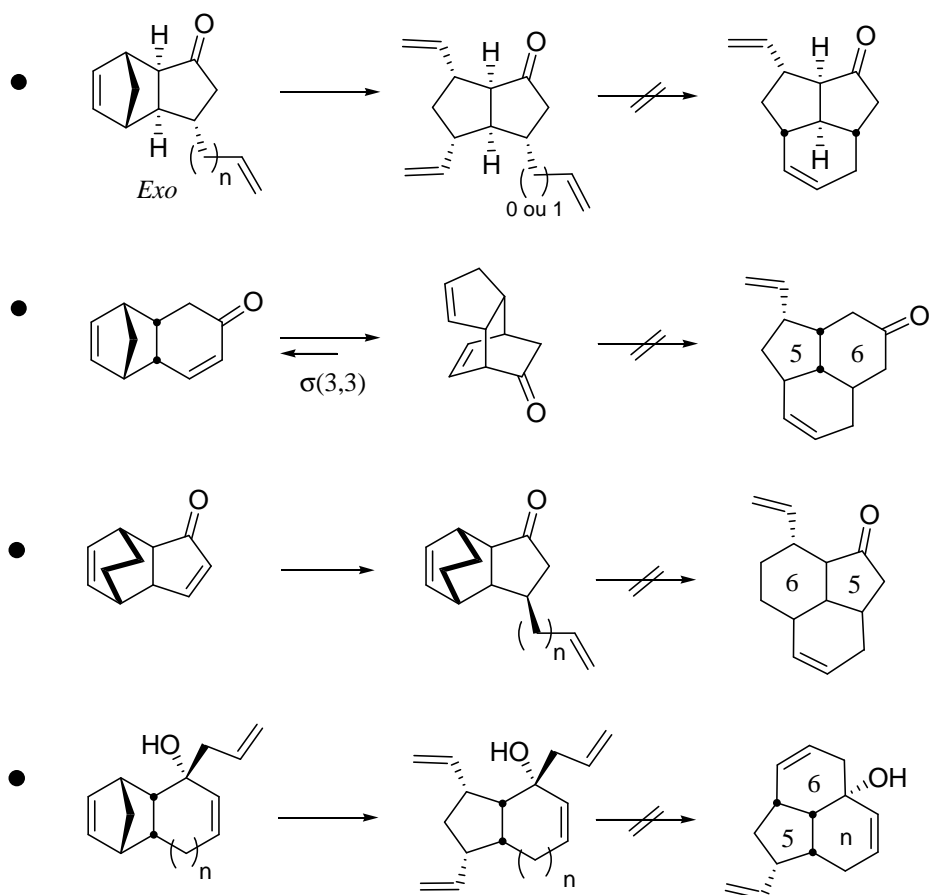
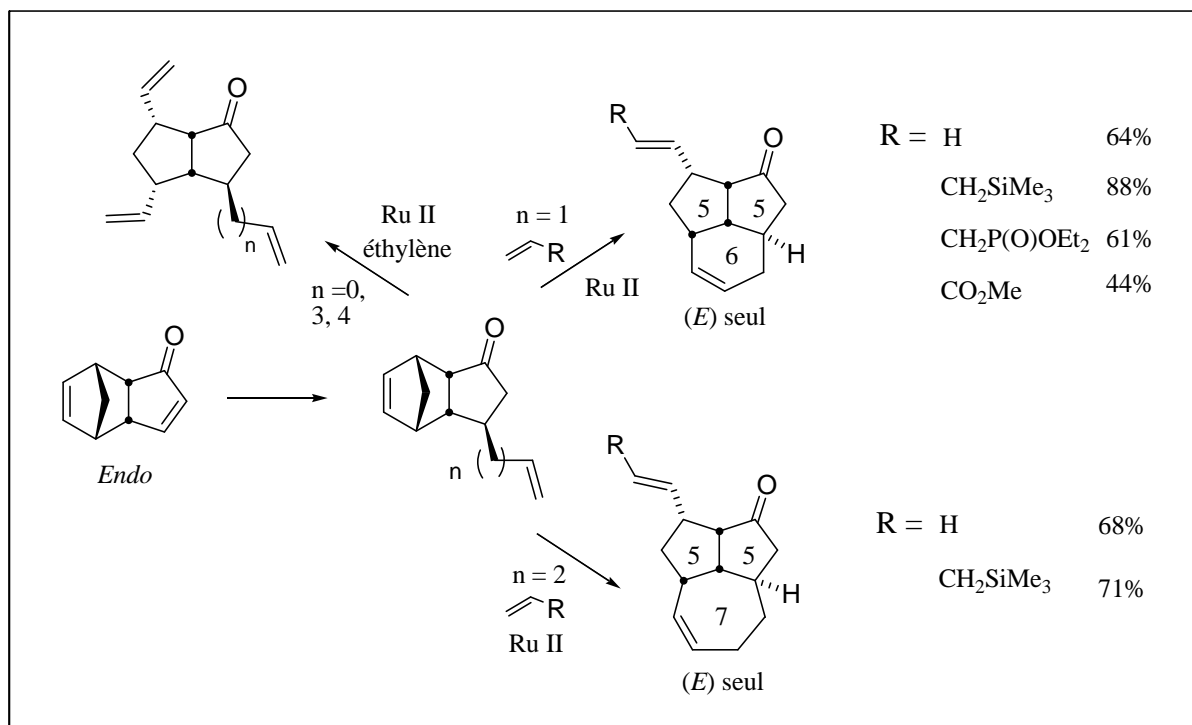


Schéma 329 : Principaux résultats de l'étude de la séquence domino

A ce stade, il serait possible d'envisager une fonctionnalisation plus approfondie des polycycles considérés à partir de précurseurs diversement substitués.

Zwanenburg⁴⁸⁰ a mené une étude de la sélectivité faciale de l'addition d'espèces organométalliques sur des systèmes substitués en C₄ notamment. Les résultats obtenus montrent qu'en présence de substituants encombrant la face *exo* du système en position C₄, la sélectivité en faveur de l'adduit *exo* n'est plus totale voire inversée suite à des effets stériques et stéréoélectroniques (Schéma 330).

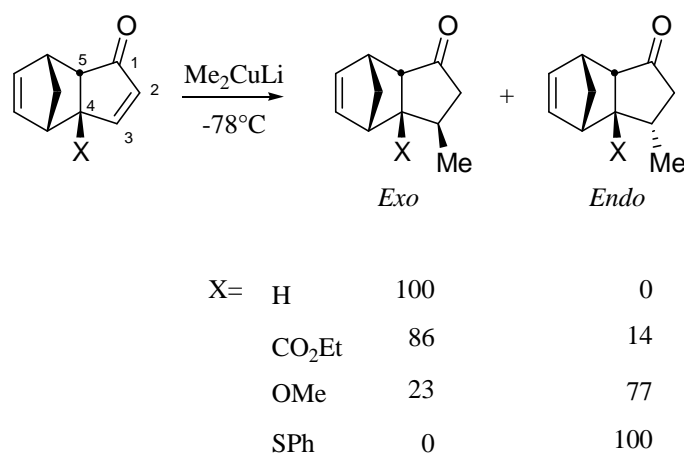
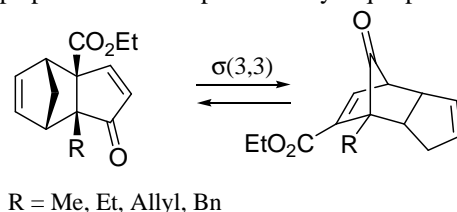


Schéma 330 : Stéréosélectivité faciale de l'addition sur un système de type tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]

Il convient en conséquence de tenir compte de ces différentes observations⁴⁸¹ pour envisager une stratégie de fonctionnalisation adaptée.

⁴⁸⁰ Zhu, J.; Van der Hoeven, J.; Slief, J. W.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1995**, 51, 10953-10968.

⁴⁸¹ D'autant que selon une autre étude réalisée par le même auteur : Klunder, A. J. H.; Lange, J. H. M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3027-3030 et Lange, J. H. M.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1991**, 47, 1495-1508, une substitution additionnelle en C-5 conduit à des composés susceptibles de subir un réarrangement de type Cope pour donner un produit tricyclique portant une cétone pontée.



Un choix judicieux de groupes orienteurs devrait cependant permettre de synthétiser un large éventail de composés précurseurs et accéder ainsi à des systèmes présentant une complexité croissante (Schéma 331).

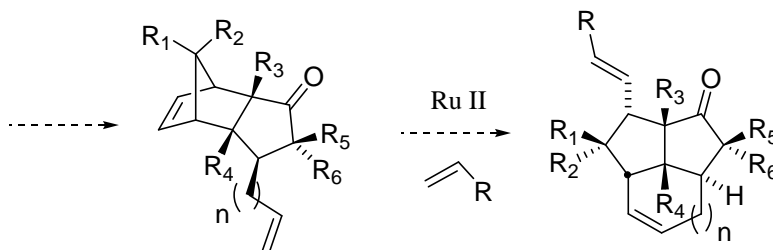
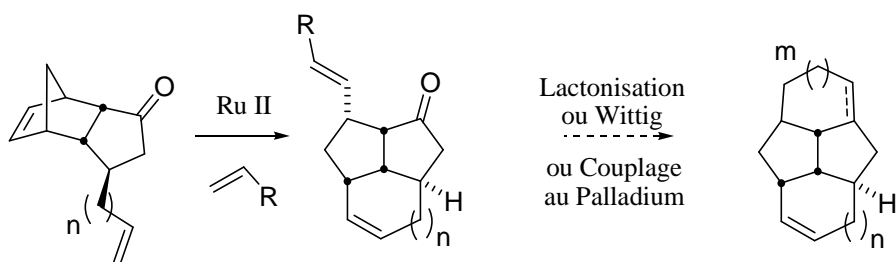


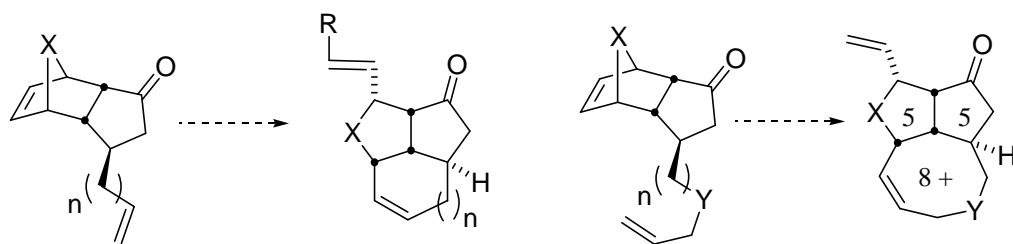
Schéma 331 : Perspectives de synthèse de systèmes complexes

Il est également possible d'utiliser d'autres accepteurs de métathèse croisée pour envisager une fonctionnalisation ultérieure du tricycle obtenu. La souplesse de cette séquence permet en effet d'adopter différentes stratégies pour accroître la complexité du système avec notamment la construction d'un cycle angulaire supplémentaire, l'introduction de différents hétéroatomes ou l'ouverture du tricycle ainsi obtenu de façon stéréocontrôlée (Schéma 332, page suivante).

Construction de cycles supplémentaires



Introduction d'hétéroatomes



Ouverture du système tricyclique obtenu

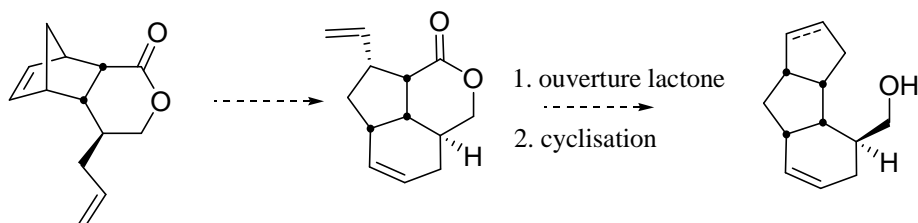


Schéma 332 : Perspectives de synthèse sur les composés de type *endo*

Enfin, on pourrait envisager d'introduire dans cette séquence sous atmosphère d'éthylène une réaction de métathèse d'ényne (Schéma 333).

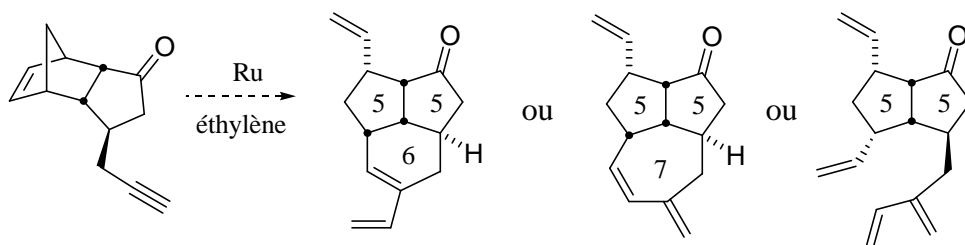


Schéma 333 : Autres perspectives de synthèse : métathèse ène-yne

On le voit donc, les perspectives de cette nouvelle séquence tandem sont variées. Des études complémentaires devraient permettre encore d'en accroître le potentiel pour envisager, à terme, la synthèse de produits naturels selon cette stratégie.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

La partie expérimentale a été rédigée en anglais pour des raisons pratiques. Les produits synthétisés sont présentés suivant l'ordre de leur numérotation en gras souligné ex : **23**.

General

Melting points (Mp) were determined on a REICHERT apparatus and are uncorrected.

Infrared spectra (IR) were obtained on a PERKIN-ELMER FT 1600 instrument and are reported in terms of frequency of absorption (ν , cm^{-1}) using either NaCl salt plates (thin film) on NaCl cell (in the specified solvent).

^1H NMR spectra were recorded on a BRUKER AM 400 (400 MHz) or Avance 400 (400 MHz) instrument. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) referenced to residual chloroform (7.27 ppm). Data are reported as follows: δ , chemical shift; multiplicity (recorded as br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet and m, multiplet), coupling constants (J in Hertz, Hz), and integration.

^{13}C NMR spectra were recorded on the same instruments at 100.6 MHz. The chemical shifts are expressed in parts per million (ppm), reported from the central peak of deuteriochloroform (77.00 ppm). J-Modulated spin echo technique (J-Mod) experiments were used for evaluating C-H multiplicities.

Mass spectra (MS) were obtained on a HEWLETT-PACKARD HP 5989B spectrometer *via* either direct introduction or GC/MS coupling with a HEWLETT-PACKARD HP 5890 chromatograph. Ionization was obtained either by electronic impact (EI) or chemical ionisation with ammonia (IC, NH_3) or methane (IC, CH_4). Mass spectral data are reported as m/z .

Thin Layer Chromatography (TLC) was performed on precoated plate of silica gel 60F 254. Flash chromatography was performed on silica gel 60, 230-400 mesh. Visualisation was accomplished with UV light then 7-10% ethanolic phosphomolybdic acid solution, anisaldehyde solution, ceric ammonium molybdate solution or vanillin/sulphuric acid followed by heating as developing agents.

- Anisaldehyde solution was prepared in ethanol (338 mL) with anisaldehyde (9.2 mL), CH_3COOH (3.8 mL), concentrated sulphuric acid (12.5 mL) and stored at 4°C .
- Ceric ammonium molybdate solution solution was prepared in water (900 mL) with $\text{Ce}(\text{SO}_4)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (4g), MoNH_4 (100 g) and concentrated sulfuric acid (100 mL).
- Vanillin/sulfuric acid solution was prepared as follows: vanillin (5 g) was dissolved in ethanol (100 mL) followed by careful addition of sulfuric acid (1.5 mL).
- KMnO_4 solution was prepared in water (300 mL) with KMnO_4 (3 g), K_2CO_3 (20 g) and AcOH (0.25 mL).
- Phosphomolybdic acid solution was prepared using phosphomolybdic acid hydrate (50 g) in absolute ethanol (1 L).

Microanalyses were performed by the Service de Microanalyse, Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., F-91198, Gif sur Yvette.

Optical rotations were determined on a Perkin-Elmer 241-instrument operating at the D-line of Na and are reported as follows : $[\alpha]_D$ (g/100 mL, solvent).

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were performed by the Service de Spectrométrie de Masse, Département de Chimie Ecole Normale Supérieure, 24 rue Lhomond, F-75231 Paris or by the Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest, Université Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex.

X-Ray structures were solved by Dr. Louis Ricard at the DCPH, Ecole Polytechnique using a Nonius KappaCCD diffractometer, φ et ω scans, $\text{MoK}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$), graphite monochromator, $T = 150 \text{ K}$, structure solution with SIR97 and refined in SHELXL-97 by full matrix least-squares using anisotropic thermal displacement parameters for all-non hydrogens atoms.

Titration or organometallic bases : To a solution of di-*t*-butyl-*p*-cresol (375 mg, 1.70 mmol) and a catalytic pinch of fluorene in THF (6.8 mL) at 0°C was added 1.0 mL of the solution to be titrated. The addition was stopped after the colorless mixture turned to yellow.

Solvent Distillation.

Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et_2O) were distilled from sodium-benzophenone. Dichloromethane (CH_2Cl_2), acetonitrile (CH_3CN), dimethylsulfoxide (DMSO) and amines were distilled from calcium hydride. Benzene (PhH) and toluene were distilled from sodium-benzophenone. Dimethylformamide (DMF) was distilled from magnesium sulfate under reduced pressure. Ethanol (EtOH) and methanol (MeOH) were distilled from the corresponding magnesium alkoxide.

Usual Procedures.

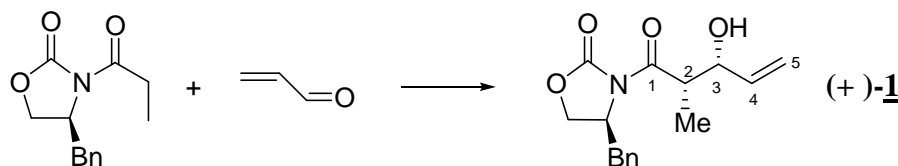
All air and/or water sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere with dry, freshly distilled solvents using standard syringe-cannula/septa techniques. All corresponding glassware was oven dried (110°C) and/or carefully dried in line with a flameless heat gun. Bulb-to-bulb distillation were performed on a Buchi GKR 51 Kugelrohr apparatus. Yields refer to chromatographically and spectroscopically homogeneous materials, unless otherwise stated.

Preparation of Bu_2BOTf .

The procedure used was described by Evans and Bender, lab-notebook III, p 35, Harvard University, **1986** and Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111.

A solution of BBu_3 (0.1 mol) in THF (100 mL) was cannulated into a three-necked round-bottomed flask under Ar equipped with a distillation apparatus and a receiving flask. The THF was distilled out under vacuum. A dropping funnel was then rapidly fitted. Neat triflic acid (8.9 mL, 0.1 mol, 1.0 equiv) was added dropwise under Ar (*Caution : gas evolution*). Upon completion of the addition, the mixture was heated at 70°C for 2 h. The orange mixture was then cooled to 20°C and placed under vacuum ($\sim 1\text{mbar}$). The oil bath was heated at 95°C and the product was collected at $68\text{--}70^\circ\text{C}$ (atop the head of the distillation) to afford neat Bu_2BOTf (19.0 g, 70%) as a light yellow oil.

(+)-**1**



C₁₆H₁₉NO₄
Exact Mass: 289,13
Mol. Wt.: 289,33
C, 66.42; H, 6.62; N, 4.84; O, 22.12

The procedure used was described by James R. Gage, PhD Dissertation, Harvard University, **1991**.

To an ice-cold solution of propionyl oxazolidinone (10.1 g, 43.4 mmol) in 170 mL of CH₂Cl₂ was added dropwise 11.7 mL (51.3 mmol, 1.3 equiv) of *freshly prepared* dibutylborontriflate and 14.3 mL (82.5 mmol, 1.9 equiv) of *i*Pr₂NEt at such a rate that the internal temperature stayed below 5°C. The resulting yellow solution was stirred at 0°C for 30 min then cooled down to -78°C. Acrolein (14.5 mL, 217 mmol, 5.0 equiv) was then added over 5 min. After 1.5 h of stirring at -78°C, the solution was warmed to 0°C for 1 h and quenched by the addition of 60 mL of pH=7 buffered solution and 200 mL of MeOH. To this was slowly added 200 mL of a 2:1 MeOH : 30% aqueous H₂O₂ solution in such a way to keep the internal temperature below 5°C. The volatiles were removed *in vacuo*. Water was added and the mixture was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (35 cmx5 cm, petroleum ether/ethyl acetate 3:1) afforded 8.44 g (67%) of expected known¹ aldol adduct (+)-**1** as a white crystalline solid along with 18 mg (0.15%) of the *anti* adduct. The expected compound was diastereomerically pure according to NMR analyses.

R_f 0.61 (2:1 petroleum ether/ethyl acetate).

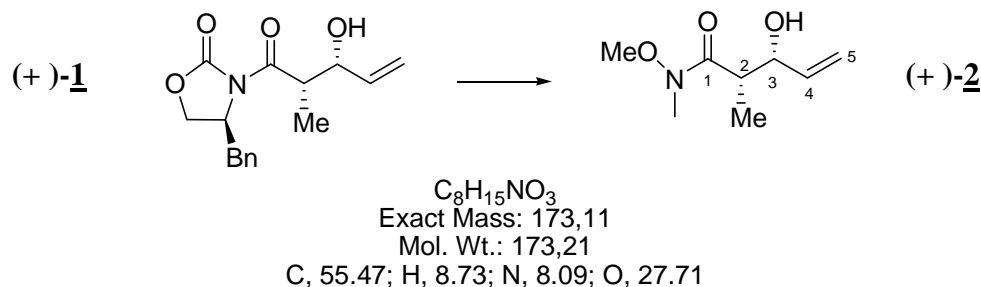
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.28-7.12 (m, 5H, H-ar), 5.78 (ddd, *J* = 17.1, 10.6, 5.3Hz, 1H, H-4), 5.28 (dt, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H, H-5), 5.15 (dt, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1H, H-5), 4.65-4.63 (m, 1H, CH-N), 4.44-4.43 (m, 1H, H-3), 4.17-4.09 (m, 2H, CH₂O), 3.81 (qd, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 1H, H-2), 3.17 (dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 1H, CH₂-Bn), 2.94 (br s, 1H, OH), 2.72 (dd, *J* = 13.4, 9.4 Hz, 1H, CH₂-Bn), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 176.6 (C-1), 153.2 (C=O imide), 137.2 (C-4), 135.0, 129.4, 129.0, 127.4 (C-ar), 116.4 (C-5), 72.6 (C-3), 66.2 (CH₂), 55.1 (C-2), 42.4 (CH-Bn), 37.7 (CH₂-Ph), 10.9 (CH₃).

¹ Gage, J. R., PhD Dissertation, Harvard University, **1991**.

Partie expérimentale

(+)-2



The procedure used was described by James R. Gage, PhD Dissertation, Harvard University, 1991.

To a suspension of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (9.30 g, 94.8 mmol, 3.0 equiv) in THF (75 mL) at 0°C was added dropwise with gas evolution 47.4 mL (94.8 mmol, 3.0 equiv) of a 2.0 M solution of AlMe_3 in toluene. The resulting colorless solution was stirred at 20°C for 1 h and cooled to 0°C. Aldol adduct (+)-1 (9.14 g, 31.6 mmol) in 20 mL of THF (10 mL rinse) was added dropwise by cannula with additional gas evolution. After 2 h, a 1.0 M aqueous HCl solution was added very cautiously. Ether was then added and the resulting mixture was stirred for 2h. The layers were then separated and the aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (30 cmx8 cm, petroleum ether/ether 1:2) afforded 3.61 g (66%) of expected compound (+)-2 as a light yellow oil.

R_f 0.30 (1:2 petroleum ether/ethyl acetate).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.81 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.1$ Hz, 1H, H-4), 5.34 (dt, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, H-5), 5.19 (dt, $J = 10.5, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 4.45-4.41 (m, 1H, H-3), 3.88-3.86 (m, 1H, H-2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.19 (s, 3H, NCH_3), 2.95 (br s, 1H, OH), 1.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

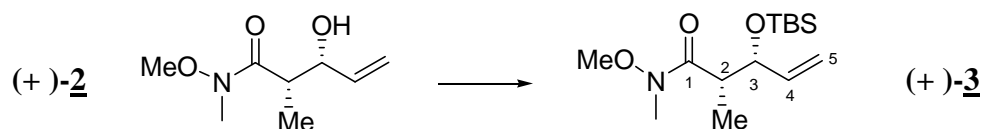
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.5 (C-1), 137.7 (C-4), 115.7 (C-5), 72.4 (C-3), 61.5 (N- OCH_3), 39.2 (C-2), 31.8 (N- CH_3), 10.5 (CH_3).

IR (thin film) 3422 (br), 2977, 2938, 1638, 1459, 1426, 1389 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 174 ($\text{M}+\text{H}^+$), 156 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{H}_2\text{O}$).

$[\alpha]_{\text{D}}$ + 46.3 (c 1.38, CH_2Cl_2).

(+)-**3**



$C_{14}H_{29}NO_3Si$
Exact Mass: 287,19
Mol. Wt.: 287,47
C, 58,49; H, 10,17; N, 4,87; O, 16,70; Si, 9,77

To a solution of Weinreb amide (+)-**2** (450 mg, 2.60 mmol) and 2,6-lutidine (515 μ L, 4.40 mmol, 1.70 equiv) in CH_2Cl_2 (9 mL) at $-78^\circ C$ was added dropwise TBSOTf (1.20 mL, 5.20 mmol, 2.0 equiv). The mixture was stirred at this temperature for 30 min, allowed to warm to $20^\circ C$ over 5 h and quenched by the addition of MeOH. The aqueous phase was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (16 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 3:1) afforded 690 mg (92%) of expected protected amide (+)-**3** as a light yellow oil.

R_f 0.37 (3:1 petroleum ether/ethyl acetate).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.82 (ddd, $J = 17.0, 10.6, 6.4$ Hz, 1H, H-4), 5.18 (dt, $J = 17.0, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 5.05 (dt, $J = 10.6, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 4.25-4.21 (m, 1H, H-3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.15 (s, 3H, NCH_3), 3.05-2.95 (m, 1H, H-2), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.92 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.07 (s, 3H, $Si(CH_3)$), 0.03 (s, 3H, $Si(CH_3)$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 175.7 (C-1), 139.9 (C-4), 115.2 (C-5), 75.6 (C-3), 61.5 (N- OCH_3), 42.7 (C-2), 31.9 (N- CH_3), 25.8 ($SiC(CH_3)_3$), 18.2 ($Si(CH_3)_3$), 14.5 (CH_3), -4.3, -4.8 ($2 \times Si(CH_3)$).

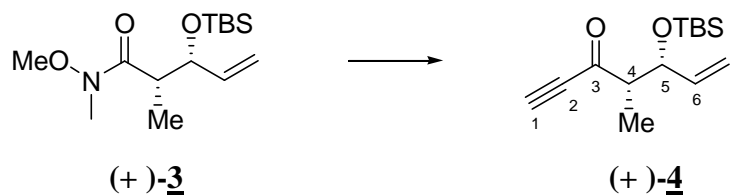
IR (thin film) 2932, 2857, 1665, 1463, 1417, 1385, 1255 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 288 ($M+H^+$).

$[\alpha]_D$ + 14.7 (c 1.92, $CHCl_3$).

Anal. Calcd for $C_{14}H_{29}NO_3Si$: C, 58.49; H, 10.17. Found: C, 58.73; H, 10.33.

(+)-**4**



$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$
 Exact Mass: 252,15
 Mol. Wt.: 252,42
 C, 66.61; H, 9.58; O, 12.68; Si, 11.13

To a solution of Weinreb amide (+)-**3** (540 mg, 1.90 mmol) in 10 mL of ether at -78°C was added dropwise 18.8 mL of a 0.5 M solution of ethynyl magnesium bromide in THF. The mixture was stirred at -78°C for 30 min then allowed to warm to 20°C overnight. A saturated aqueous NH_4Cl solution was then added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (20 cm×1.8 cm, petroleum ether/ether 60:1) afforded the corresponding ynone (+)-**4** (356 mg, 75%) as a colorless oil.

R_f 0.50 (20:1 petroleum ether/ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.82 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.2$ Hz, 1H, H-6), 5.25 (dt, $J = 17.0, 1.1$ Hz, 1H, H-7), 5.15 (dt, $J = 10.3, 1.1$ Hz, 1H, H-7), 4.71-4.69 (m, 1H, H-5), 3.28 (s, 1H, H-1), 2.66 (qd, $J = 7.2, 4.2$ Hz, 1H, H-4), 1.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 0.87 (s, 9H, 2 $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.01 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 189.1 (C-3), 139.0 (C-6), 115.9 (C-7), 81.2 (C-2), 79.3 (C-1), 73.8 (C-5), 54.9 (C-4), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 9.4 (CH_3), -4.2, -5.1 (2x $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

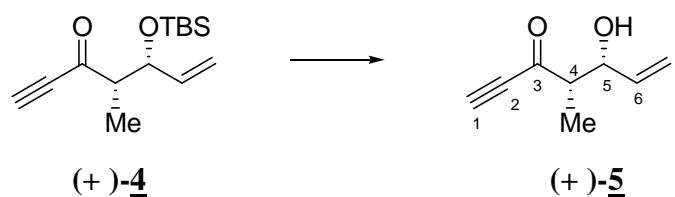
IR (thin film) 3300, 3256, 2956, 2857, 2093, 1685, 1253 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 270 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 253 ($\text{M}+\text{H}^+$), 195, 122 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}^+$).

HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{Si}+\text{H}^+$: 253.1624. Found: 253.1618.

$[\alpha]_{\text{D}}$ +44.8 (c 1.90, CHCl_3).

(+)-**5**



$C_8H_{10}O_2$
Exact Mass: 138,07
Mol. Wt.: 138,16
C, 69.54; H, 7.30; O, 23.16

A solution of protected ynone (+)-**4** (400 mg, 1.60 mmol) in 8 mL of a 5:95 mixture of HF/CH₃CN was stirred at 20°C for 16 h. A saturated aqueous NaHCO₃ solution was then added followed by the addition of ether. The aqueous layer was extracted thrice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (12 cmx1.2 cm, petroleum ether/ether 2:1) afforded hydroxy ketone (+)-**5** (218 mg, 82%) as an orange oil.

R_f 0.37 (3:1 petroleum ether/ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.85 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.4$ Hz, 1H, H-6), 5.34 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, H-7), 5.23 (dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H, H-7), 4.72-4.67 (m, 1H, H-5), 3.34 (s, 1H, H-1), 2.75 (qd, $J = 7.2, 3.8$ Hz, 1H, H-4), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 206.2 (C-3), 137.4 (C-6), 116.4 (C-7), 80.7, 80.2 (C-1, C-2), 71.9 (C-5), 53.1 (C-4), 9.5 (CH₃).

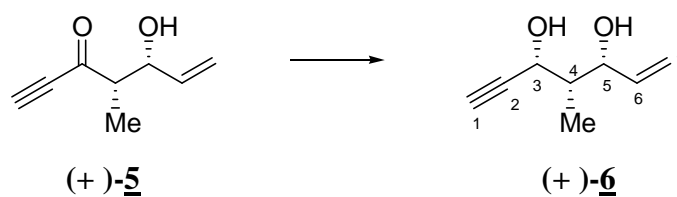
IR (thin film) 3444, 3264 (br), 2985, 2092, 1674, 1454 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 156 (M+NH₄⁺), 139 (M+H⁺), 121 (M-H₂O+H⁺).

HRMS Calcd for C₈H₁₀O₂+H⁺: 139.0759. Found : 139.0754.

[α]_D + 22.7 (*c* 1.61, CH₂Cl₂).

(+)-**6**



$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$
 Exact Mass: 140,08
 Mol. Wt.: 140,18
 C, 68.54; H, 8.63; O, 22.83

To a solution of hydroxyl ketone (+)-**5** (180 mg, 1.30 mmol) in 20 mL of THF at -78°C were added dropwise 3.30 mL of a 1.0 M solution of Dibal-H in hexanes. The resulting mixture was stirred at this temperature for 5 h. Ethyl acetate was then added followed by the addition of a 1.0 M aqueous HCl solution. Vigorous stirring was maintained over 1 h. The clean layers were then separated. The aqueous layer was extracted five times with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (11 cmx1.8 cm, petroleum ether/ethyl acetate 1:1) afforded corresponding diol (+)-**6** (163 mg, 89%), colorless oil that solidified upon standing in the fridge as an inseparable *syn/anti* mixture of diastereomers in a 11:1 ratio.

Spectral data of the major *syn* compound are reported below.

R_f 0.50 (2:1 petroleum ether/ethyl acetate).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.92 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 5.4$ Hz, 1H, H-7), 5.31 (dt, $J = 17.0, 1.4$ Hz, 1H, H-6), 5.21 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H, H-6), 4.66-4.63 (m, 1H, H-3), 4.49-4.47 (m, 1H, H-5), 2.59 (d, 1H, OH), 2.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-1), 1.90 (qd, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 1H, H-4), 1.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 139.0 (C-6), 115.4 (C-7), 83.6 (C-2), 75.1 (C-1) 73.9 (C-2), 65.9 (C-3), 43.3 (C-4), 7.3 (CH_3).

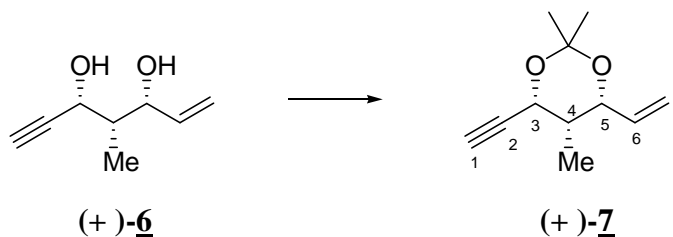
IR (thin film) 3282, 2978, 2914, 2115, 1643, 1453 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 141 ($\text{M}+\text{H}^+$), 123 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$), 106 ($\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$).

HRMS Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2+\text{NH}_4^+$: 158.1181. Found: 158.1184.

$[\alpha]_{\text{D}}$ + 36.7 (c 1.43, MeOH).

(+)-7



$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$
 Exact Mass: 180,12
 Mol. Wt.: 180,24
 C, 73.30; H, 8.95; O, 17.75

To a solution of diol (+)-6 (160 mg, 1.10 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (21 mg, 0.10 mmol, 0.10 equiv) in CH_2Cl_2 (3.5 mL) was added 1.40 mL (11.4 mmol, 10.0 equiv) of 2,2-dimethoxypropane. The resulting mixture was stirred at 20°C for 48 h. Before completion of the reaction, water and CH_2Cl_2 were added. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (14 cmx1.5 cm, petroleum ether/ether 60:1) afforded expected acetonide (+)-7 (78 mg, 39%) as a colorless oil that crystallized as white needles from CCl_4 .

R_f 0.61 (30:1 petroleum ether/ether).

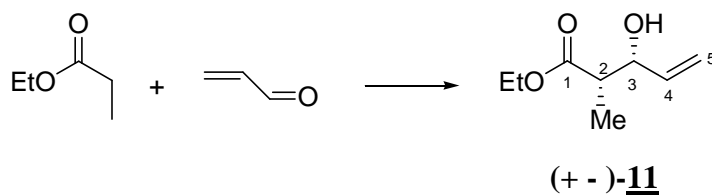
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.79 (ddd, $J = 17.3, 10.7, 5.8$ Hz, 1H, H-6), 5.27 (dt, $J = 17.3, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 5.15 (dt, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 4.87-4.86 (m, 1H, H-3), 4.35-4.33 (m, 1H, H-5), 2.49 (br s, 1H, H-1), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.90 (qd, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 1H, H-4), 1.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-4- CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 136.6 (C-6), 115.7 (C-7), 99.7 (Cq-*syn* acetonide), 81.4 (C-2), 73.9 (C-1), 72.9 (C-5), 65.1 (C-3), 36.6 (C-4), 29.8 (CH_3 -*syn* acetonide), 19.1 (CH_3 -*syn* acetonide), 6.6 (CH_3).

IR (thin film) 3312, 2988, 2940, 1459, 1380, 1199 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 181 ($\text{M}+\text{H}^+$), 166 ($\text{M}-\text{CH}_3+\text{H}^+$), 108 ($\text{M}-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{NH}_4^+$), 91 ($\text{M}-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}^+$).

$[\alpha]_D$ + 30.7 (c 1.50, MeOH).

11

C₈H₁₄O₃
 Exact Mass: 158,09
 Mol. Wt.: 158,19
 C, 60.74; H, 8.92; O, 30.34

To a solution of ethyl propionate (5.50 g, 53.6 mmol) in CH₂Cl₂ (165 mL) at -78°C was added *freshly prepared* Bu₂BOTf (19.10 g, 69.60 mmol, 1.30 equiv) over 20 min. *i*Pr₂NEt (15.0 mL, 85.6 mmol, 1.60 equiv) was then added dropwise at such a rate that the internal temperature stayed below -70°C. Stirring at this temperature was maintained for 3.5 h prior to the dropwise addition of freshly distilled acrolein (17.9 mL, 268 mmol, 5.0 equiv) over 15 min. The mixture was stirred at -78°C for 2 h. It was then warmed to 0°C for 3 h and quenched by the addition of 100 mL of pH=7 buffered solution and 200 mL of MeOH. To this was slowly added 300 mL of a 2:1 MeOH / 30% aqueous H₂O₂ in such a way to keep the internal temperature below 5°C. The volatiles were removed *in vacuo*. Water was added and the mixture was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 4:1) afforded 8.01 g (95%) of expected *syn* aldol adduct **11** as a light yellow oil. The expected compound was diastereomerically pure according to NMR analysis.

R_f 0.22 (3:1 petroleum ether/ether).

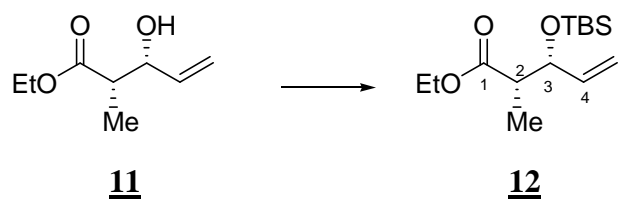
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.82 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.5 Hz, 1H, H-4), 5.32 (dt, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, H-5), 5.19 (dt, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H, H-5), 4.41-4.38 (m, 1H, H-3), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 2.79 (br s, 1H, OH), 2.61 (qd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H, H-2), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 175.3 (C-1), 138.2 (C-4), 116.2 (C-5), 73.0 (C-3), 61.2 (C-2), 44.5 (OCH₂CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 10.6 (CH₃).

IR (thin film) 3456, 2982, 2937, 1732, 1458, 1196 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 176 (M+NH₄⁺), 159 (M+H⁺), 141 (M-H₂O+H⁺).

Anal. Calcd for C₈H₁₄O₃: C, 60.74; H, 8.92. Found: C, 60.47; H, 9.01.

12

C₁₄H₂₈O₃Si
 Exact Mass: 272,18
 Mol. Wt.: 272,46
 C, 61.72; H, 10.36; O, 17.62; Si, 10.31

To a solution of aldol **11** (1.50 g, 9.50 mmol) and 2,6-lutidine (1.70 mL, 14.2 mmol, 1.50 equiv) in CH₂Cl₂ (40 mL) at -78°C was added dropwise TBSOTf (2.60 mL, 11.4 mmol, 1.20 equiv). The mixture was then allowed to warm to 20°C on its own over 1.5 h. MeOH was then added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (24 cmx2.5 cm, petroleum ether/ether 20:1) afforded 2.37 g (92%) of expected protected diol **12** as a colorless oil.

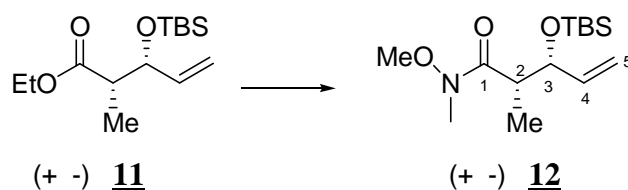
R_f 0.56 (10:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.81 (ddd, *J* = 17.0, 10.4, 6.4 Hz, 1H, H-4), 5.19 (dt, *J* = 17.0, 1.4 Hz, 1H, H-5), 5.09 (dt, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H, H-5), 4.39-4.35 (m, 1H, H-3), 4.15-4.05 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.48 (qd, *J* = 7.2, 6.3 Hz, 1H, H-2), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.03 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.01 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.4 (C-1), 139.4 (C-4), 115.4 (C-5), 75.0 (C-3), 60.2 (OCH₂CH₃), 46.7 (C-2), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 14.2 (OCH₂CH₃), 11.2 (CH₃), -4.2, -5.1 (2xSi(CH₃)).

IR (thin film) 2982, 2957, 2930, 2858, 1737, 1463, 1253, 1080 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 300 (M+NH₄⁺), 273 (M+H⁺).

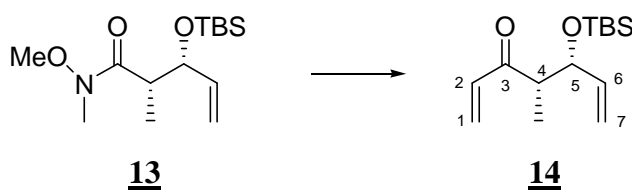
13

$\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$
 Exact Mass: 287,19
 Mol. Wt.: 287,47
 C, 58.49; H, 10.17; N, 4.87; O, 16.70; Si, 9.77

The procedure used was adapted from Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461-5464.

To a solution of ester **11** (2.58 g, 9.46 mmol) and *N*-*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (1.50 g, 15.2 mmol, 1.60 equiv) in THF (45 mL) at -15°C (acetone / ice bath) was added dropwise 16.6 mL (33.1 mmol, 3.50 equiv) of a 1.5 M solution of *i*-PrMgCl in Et₂O. The mixture was stirred for 2 h. Water was added. The layers were separated. The aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (21 cmx3.5 cm, petroleum ether/ether 5:1) afforded 2.23 g (82%) of expected Weinreb amide **12** as a volatile light yellow oil.

Spectral data were found identical to those of compound (+)-**3**.

14

C₁₄H₂₆O₂Si
 Exact Mass: 254,17
 Mol. Wt.: 254,44
 C, 66.09; H, 10.30; O, 12.58; Si, 11.04

A solution of Weinreb amide **13** (422 mg, 1.47 mmol) in THF (8 mL) was cooled to -15°C. A 1.0 M solution of vinyl magnesium bromide (4.70 mL, 4.70 mmol, 3.20 equiv) (freshly opened bottle) in THF was then added dropwise. The mixture was allowed to warm to 20°C over 5 h. It was then poured onto a 1:1 ice-cold mixture of a 1.0 N aqueous KHSO₄ solution and ether. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (22 cmx2 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded 270 mg (72%) of expected enone **14** as a colorless oil.

R_f 0.50 (10:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.44 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H, H-1), 6.22 (dd, *J* = 17.6, 1.2 Hz, 1H, H-1), 5.77 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.8 Hz, 1H, H-6), 5.76 (dd, *J* = 10.8, 1.2 Hz, 1H, H-2), 5.26 (dt, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H, H-7), 5.11 (dt, *J* = 10.3, 1.3 Hz, 1H, H-7), 4.32 (br t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-4), 2.97 (qd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H, H-5), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.01 (s, 3H, Si(CH₃)).

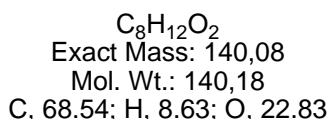
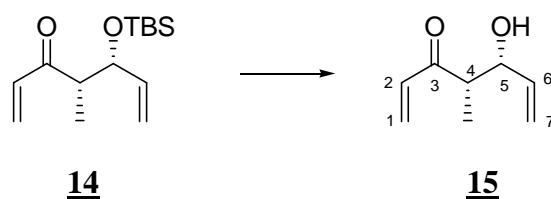
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 202.5 (C-3), 139.0 (C-2), 136.1 (C-6), 127.9 (C-1), 115.6 (C-7), 75.2 (C-5), 50.1 (C-4), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)), 11.2 (CH₃), -4.3, -5.0 (2xSi(CH₃)).

IR (thin film) 2956, 2928, 2857, 1697, 1257, 1026 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 272 (M+NH₄⁺), 255 (M+H⁺), 239, 222.

HRMS Calcd for C₁₄H₂₆O₂Si+Na⁺: 277.1600. Found: 277.1597.

15



A solution of enone **14** (162 mg, 0.64 mmol) in 3 mL of a 5:95 mixture of HF/CH₃CN was stirred for 5 h. A saturated aqueous NaHCO₃ solution was then added followed by ether. The aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (23cmx2cm, petroleum ether/ether 2:1) afforded 68 mg (75%) of expected compound **15** as a yellow oil.

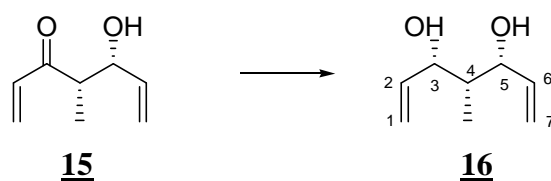
R_f 0.23 (4:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.43 (dd, $J = 17.5, 10.4$ Hz, 1H, H-1), 6.28 (dd, $J = 17.5, 1.2$ Hz, 1H, H-1), 5.84 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 5.78 (ddd, $J = 17.0, 10.5, 5.2$ Hz, 1H, H-6), 5.29 (dt, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H, H-7), 5.16 (dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H, H-7), 4.46-4.45 (m, 1H, H-5), 3.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, OH), 2.93 (qd, $J = 7.2, 3.8$ Hz, 1H, H-4), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 204.5 (C-3), 137.6 (C-2), 135.1 (C-6), 129.3 (C-1), 115.9 (C-7), 72.1 (C-5), 47.4 (C-4), 10.7 (CH₃).

IR (thin film) 3456 (br), 2981, 1674, 1609, 1404 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 158 (M+NH₄⁺), 141 (M+H⁺), 123 (M-H₂O+H⁺).

16

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$
 Exact Mass: 142,1
 Mol. Wt.: 142,2
 C, 67.57; H, 9.92; O, 22.50

The procedure used was adapted from Mohr, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2219-2222.

To a solution of hydroxyketone **15** (647 mg, 4.61 mmol) in THF (77 mL) at -78°C was added dropwise 12.5 mL (12.5 mmol, 2.70 equiv) of a 1.0 M solution of Dibal-H in hexanes. The mixture was stirred for 5 h at -78°C . Ethyl acetate was then added followed by a 1.0 M aqueous HCl solution. The resulting mixture was vigorously stirred for 3 h. The aqueous phase was then extracted five times with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (petroleum ether/ether 1:1.5) afforded 407 mg (62%) of a 11:1 mixture of *syn* and *anti* alcohols (**16**) as a colorless oil (that turned into a white solid upon standing in the fridge). Spectral data of the major *syn* compound are reported below.

R_f 0.43 (1:1 petroleum ether/ether).

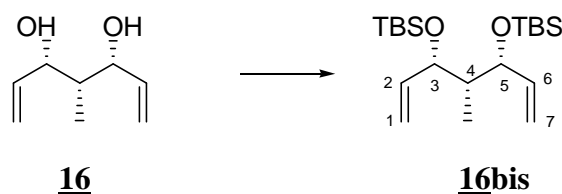
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.91 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.2$ Hz, 2H, H-2, H-6), 5.30 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 2H, H-1, H-7), 5.19 (dt, $J = 10.5, 1.6$ Hz, 2H, H-1, H-7), 4.49-4.47 (m, 2H, H-3, H-5), 2.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, OH), 1.72 (qd, $J = 7.2, 2.8$ Hz, 1H, H-4), 0.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 139.4 (C-2, C-6), 114.7 (C-1, C-7), 76.5 (C-3, C-5), 42.1 (C-4), 5.3 (CH_3).

IR (thin film) 3361 (br), 2979, 2915, 1460, 1155 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 160 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 143 ($\text{M}+\text{H}^+$), 125 ($\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{NH}_4^+$), 107 ($\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$).

HRMS Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2+\text{Na}^+$: 165.0891. Found: 165.0892.

16bis

$\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2$
 Exact Mass: 370,27
 Mol. Wt.: 370,72
 C, 64.80; H, 11.42; O, 8.63; Si, 15.15

To a solution of diol **16** (50 mg, 0.36 mmol) and 2,6-lutidine (145 μL , 1.25 mmol, 3.5 equiv) in CH_2Cl_2 at -78°C was added dropwise TBSOTf (245 μL , 1.07 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred at this temperature for 30 min then allowed to warm to 20°C for 1.5 h. MeOH was added followed by the addition of a 1.0 M aqueous HCl solution. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Filtration through a plug of silica gel (19 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 100:1) afforded protected *meso*-diol **16bis** (125 mg, 95%) as a colorless oil.

R_f 0.75 (150:1 petroleum ether/ether).

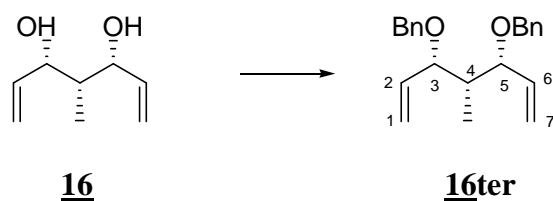
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.85 (ddd, $J = 17.3, 10.3, 7.1$ Hz, 2H, H-2, H-6), 5.12 (ddd, $J = 17.2, 1.6, 1.2$ Hz, 2H, H-1, H-7), 5.07 (ddd, $J = 10.3, 1.6, 1.2$ Hz, 2H, H-1, H-7), 4.13-4.10 (m, 2H, H-3, H-5), 1.50 (qd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H, H-4), 0.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 0.92 (s, 18H, $2\times\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 6H, $2\times\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.01 (s, 6H, $2\times\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 141.2 (C-2, C-6), 114.7 (C-1, C-7), 74.7 (C-3, C-5), 46.9 (C-4), 25.9 ($2\times\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($2\times\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 9.5 (C-4- CH_3), -3.7 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.8 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (thin film) 3079, 2956, 2895, 2857, 1472, 1253 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 371 ($\text{M}+\text{H}^+$), 239 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}^+$), 172, 133, 109 ($\text{M}-2\text{OTBS}+\text{H}^+$).

HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}_2+\text{H}^+$: 371.2800. Found : 371.2802.

16ter

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2$
 Exact Mass: 322,19
 Mol. Wt.: 322,44
 C, 81.95; H, 8.13; O, 9.92

To an ice-cold solution of diol **16** (40 mg, 0.29 mmol) and TBAI (22 mg, 0.06 mmol, 0.2 equiv) in dry DMF (1.5 mL) was added NaH (45% in mineral oil, 45 mg, 0.86 mmol, 3.0 equiv). The resulting mixture was stirred for 30 min at 0°C and BnBr (100 μL , 0.86 mmol, 3.0 equiv) was then added. The mixture was allowed to warm to 20°C over 4 h. Water was added followed by ether. The aqueous layer was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (17 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 60:1) afforded expected protected diol **16ter** (85 mg, 94%) as a colorless oil.

R_f 0.42 (60:1 petroleum ether/ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.40-7.29 (m, 10H, H-ar), 5.80 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 7.6$ Hz, 2H, H-1, H-7), 5.27 (ddd, $J = 10.3, 2.0, 0.8$ Hz, 2H, H-2, H-6), 5.19 (ddd, $J = 17.0, 1.6, 0.8$ Hz, 2H, H-2, H-6), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.30 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.91-3.87 (m, 2H, H-3, H-5), 1.78 (qd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H, H-4), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3).

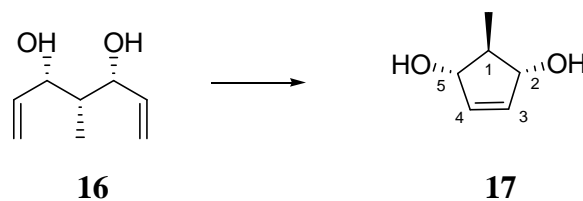
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 139.0 (2x $\text{C}_{\text{q-ar}}$), 137.8 (C-2, C-6), 128.2, 127.8, 127.3 (10x C-ar), 117.6 (C-1, C-7), 81.6 (C-3, C-5), 70.3 (2x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 43.5 (C-4), 10.0 (CH_3).

IR (thin film) 3297, 3065, 3030, 2865, 1497, 1454, 1068, 1028 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 340 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 323 ($\text{M}+\text{H}^+$), 213 ($\text{M-OBn}+\text{NH}_4^+$), 109 ($\text{M-2OBn}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 81.96; H, 8.01. Found: C, 81.95; H, 8.13.

17



C₆H₁₀O₂
Exact Mass: 114,07
Mol. Wt.: 114,14
C, 63.14; H, 8.83; O, 28.03

This compound was prepared according to the general procedure for alkene metathesis from 40 mg (0.28 mmol) of diol **16** in 5 mL of CH₂Cl₂ using 14 mg (5 mol%) of 1st generation Grubbs catalyst. After 2 h, flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 1:1) afforded 28 mg (87%) of expected *meso* compound **17**.

R_f 0.14 (1:1 petroleum ether/ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.94 (br s, 2H, H-3, H-4), 4.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, H-2, H-5), 2.23 (br s, 1H, OH), 1.79 (qd, , *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H, H-1), 1.75 (br s, 1H, OH), 1.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

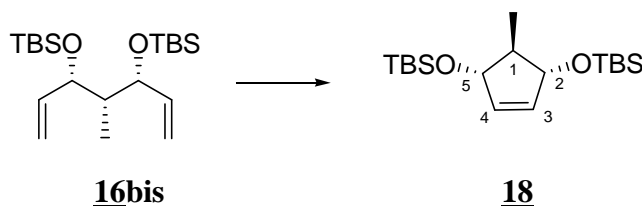
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 135.9 (C-3, C-4), 81.7 (C-2, C-5), 53.2 (C-1), 15.8 (CH₃).

IR (thin film) 3365 (br), 2980, 2910, 1366, 1257, 1077 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 132 (M+NH₄⁺), 115 (M+H⁺), 98 (M-H₂O+H⁺).

HRMS Calcd for C₆H₁₀O₂+Na⁺: 137.0578. Found: 135.0577.

18



C₁₈H₃₈O₂Si₂
 Exact Mass: 342,24
 Mol. Wt.: 342,66
 C, 63.09; H, 11.18; O, 9.34; Si, 16.39

This compound was prepared according to the general procedure for alkene metathesis from 65 mg (0.18 mmol) of **16bis** in 5 mL of CH₂Cl₂ using 7 mg (5 mol%) of 1st generation Grubbs catalyst. After 2 h, flash chromatography on silica gel (17 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 125:1) afforded 46 mg (76%) of expected *meso* compound **18**.

An analytical sample was obtained as described for compound **39**.

R_f 0.38 (100:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.75 (s, 2H, H-3, H-4), 4.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-2, H-5), 1.87 (qd, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 1H, H-1), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 0.90 (s, 18H, 2xSiC(CH₃)₃), 0.08 (br s, 12H, 4xSi(CH₃)).

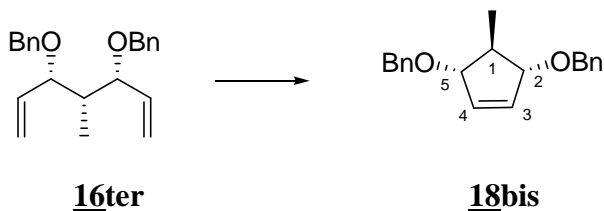
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 135.4 (C-3, C-4), 81.2 (C-2, C-5), 53.5 (C-1), 25.8 (2xSiC(CH₃)₃), 18.1 (2xSi(CH₃)₃), 15.1 (CH₃), -4.5 (2xSi(CH₃)₂), -4.6 (2xSi(CH₃)₂).

IR (thin film) 2956, 2929, 2857, 1257, 1076 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 360 (M+NH₄⁺), 343 (M+H⁺), 211 (M-OTBS+NH₄⁺), 104 (M-2OTBS+H⁺).

HRMS Calcd for C₁₈H₃₈O₂Si₂+NH₄⁺: 360.2760. Found: 360.2751.

18bis



$C_{20}H_{22}O_2$
Exact Mass: 294,16
Mol. Wt.: 294,39
C, 81.60; H, 7.53; O, 10.87

This compound was prepared according to the general procedure for alkene metathesis from 50 mg (0.16 mmol) of **16ter** in 5 mL of CH_2Cl_2 using 6.5 mg (5 mol%) of 1st generation Grubbs catalyst. After 2 h, flash chromatography on silica gel (17 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 30:1) afforded 34 mg (74%) of expected *meso* compound **18bis**.

R_f 0.20 (30:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40-7.28 (m, 10H, H-ar), 6.05 (s, 2H, H-3, H-4), 4.62 (br s, 4H, 2xCH₂-Ph), 4.06 (d, J = 4.5 Hz, 2H, H-2, H-5), 1.87 (dq, J = 7.4, 4.5 Hz, 1H, H-1), 1.26 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

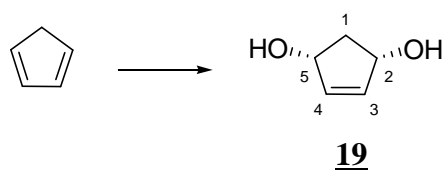
¹³C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 138.7 (2xCq-ar), 133.8 (C-3, C-4), 128.3, 127.6, 127.4 (10xC-ar), 88.5 (C-2, C-5), 70.6 (2xCH₂-Ph), 46.3 (C-1), 17.7 (CH₃).

IR (thin film) 3062, 3031, 1497, 1456, 1361, 1070 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 312 ($M+NH_4^+$), 295 ($M+H^+$), 188 ($M-OBn+NH_4^+$), 110 ($M-2OBn+H^+$).

HRMS Calcd for $C_{20}H_{22}O_2+NH_4^+$: 312.1964. Found: 312.1960.

19



C₅H₈O₂
Exact Mass: 100,05
Mol. Wt.: 100,12
C, 59.98; H, 8.05; O, 31.96

The procedure used was adapted from Tanaka *et al. Synthesis*, 1974, 876-877 and Curran *et al. Tetrahedron*, **1997**, 53,1983-2004.

A solution of freshly prepared cyclopentadiene (12.9 g, 0.20 mol) -obtained from cracking of cyclopentadiene-dimer bp : 40°C oil bath : 170°C- and Bengal rose (catalytic pinch) in MeOH (1.6 L) at -10°C was irradiated using a Brinkmann Qbeam halogen lamp under a stream of oxygen for 10 h. Oxygen-bubbling was then stopped and thiourea (10g, 0.13 mmol, 0.2 equiv) was added. The mixture was then stirred overnight protected from light. It was then filtered through a pad of Celite and concentrated to afford a pink oil. Distillation under vacuum of the residue (oil bath : 160°C, atop the head of the distillation : 115°C, ~1mbar) afforded 10.75 g (55%) of known² *meso*-diol **19** as a brown, hygroscopic oil that solidified upon standing in the fridge.

R_f 0.32 (15% acetone / AcOEt).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.99 (br s, 2H, H-3, H-4), 4.64 (dd, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 2H, H-2, H-5), 3.46 (br s, 2H, 2OH), 2.70 (dt, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H, H-1), 1.55 (dt, *J* = 14.6, 3.4 Hz, 1H, H-1).

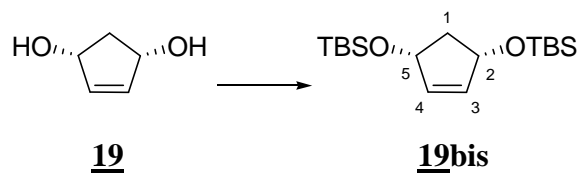
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 136.4 (C-3, C-4), 74.9 (C-2,C-5), 43.3 (C-1).

IR (thin film) 3049, 2985 (br), 2305, 1422, 1273 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 118 (M+NH₄⁺), 101 (M+H⁺), 83 (M-H₂O+H⁺).

² Curran, T.; Hay, D.; Koegel, C.; Evans, J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1983-2004.

19bis



C₁₇H₃₆O₂Si₂
 Exact Mass: 328,23
 Mol. Wt.: 328,64
 C, 62.13; H, 11.04; O, 9.74; Si, 17.09

To a solution of *meso*-diol **19** (1.8 g, 18.0 mmol), Et₃N (6.8 mL, 28.6 mmol, 2.7 equiv) and DMAP (220 mg, 0.18 mmol, 0.1 equiv) in CH₂Cl₂ (60 mL) was added portionwise TBSCl (6.8 g, 45 mmol, 2.5 mmol). The reaction mixture was stirred at 20°C for 4 h. MeOH was added and the mixture was diluted with water. The layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (22 cm×5 cm, petroleum ether/ether 100:1) afforded 4.5 g (76%) of known³ protected diol **19bis** as a colorless oil.

R_f 0.42 (100:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.80 (s, 2H, H-3, H-4), 4.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-2, H-5), 2.54 (dt, *J* = 12.6, 6.8 Hz, 1H, H-1), 1.53 (dt, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 1H, H-1), 0.90 (s, 18H, 2xSiC(CH₃)₃), 0.08 (s, 6H, 2xSi(CH₃)), 0.07 (s, 6H, 2xSi(CH₃)).

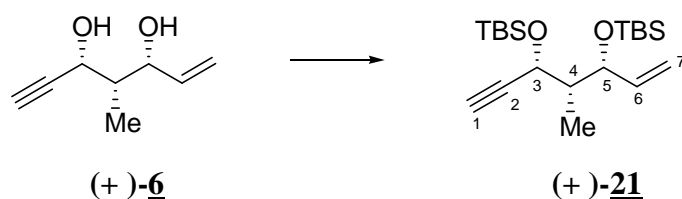
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 135.9 (C-3, C-4), 74.9 (C-3, C-5), 45.2 (C-1), 25.9 (2xSiC(CH₃)), 18.2 (2xSiC(CH₃)₃), -4.6, -4.7 (4xSi(CH₃)).

IR (thin film) 2955, 2929, 2885, 2856, 1472, 1370, 1252 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 346 (M+NH₄⁺), 329 (M+H⁺), 197 (M-OTBS+H⁺).

³ Theil, F.; Snick, H.; Winter, G.; Reck, G. *Tetrahedron* **1991**, 47, 7569-7582.

(+)-**21**



$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}_2$
 Exact Mass: 368,26
 Mol. Wt.: 368,7
 C, 65.15; H, 10.94; O, 8.68; Si, 15.23

To a solution of diol (+)-**6** (50 mg, 0.36 mmol) and 2,6-lutidine (145 μL , 1.25 mmol, 3.50 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at -78°C was added dropwise TBSOTf (246 μL , 1.10 mmol, 3.0 equiv). The mixture was stirred at this temperature for 30 min then allowed to warm to 20°C for 1.5 h. MeOH was added followed by the addition of a 1.0 M aqueous HCl solution. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Filtration through a plug of silica gel (14 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 100:1) afforded protected diol (+)-**21** (108 mg, 82%) as a colorless oil.

R_f 0.37 (150:1 petroleum ether/ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.82 (ddd, $J = 17.3, 10.4, 6.4$ Hz, 1H, H-6), 5.16 (dt, $J = 17.3, 1.4$ Hz, 1H, H-7), 5.09 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H, H-7), 4.39-4.37 (m, 1H, H-3), 4.31 (dd, $J = 7.2, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 2.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1), 1.71 (qdd, $J = 6.8, 4.2, 2.2$ Hz, 1H, H-4), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.92 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.16 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 140.7 (C-6), 114.8 (C-7), 83.8 (C-2), 74.1 (C-5), 73.1 (C-1), 64.5 (C-3), 47.0 (C-4), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 9.4 (CH_3), -4.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -5.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$).

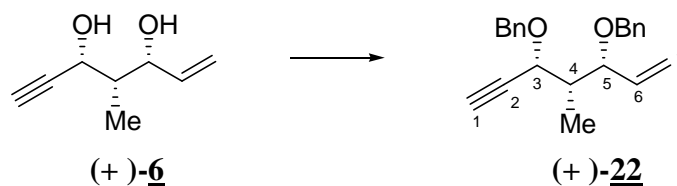
IR (thin film) 3312, 2955, 2930, 2886, 2858, 1472, 1463, 1254, 1074, 1032 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 386 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 369 ($\text{M}+\text{H}^+$), 199 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{NH}_4^+$), 170 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}^+$), 104 ($\text{M}-2\text{OTBS}+\text{H}^+$).

HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}_2+\text{H}^+$: 369.2645. Found : 369.2640.

$[\alpha]_{\text{D}}$ + 31.1 (c 1.12, CHCl_3).

(+)-22



$C_{22}H_{24}O_2$
 Exact Mass: 320,18
 Mol. Wt.: 320,42
 C, 82.46; H, 7.55; O, 9.99

To an ice-cold solution of diol (+)-6 (33 mg, 0.22 mmol) and TBAI (16 mg, 0.05 mmol, 0.20 equiv) in dry DMF (1.5 mL) was added NaH (45% in mineral oil, 35 mg, 0.65 mmol, 3.0 equiv). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min and BnBr (80 μ L, 0.65 mmol, 3.0 equiv) was then added. The mixture was allowed to warm to 20°C over 5 h. Water was added followed by ether. The aqueous layer was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (15 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 50:1) afforded expected protected diol (+)-22 (69 mg, 90%) as a colorless oil.

R_f 0.40 (60:1 petroleum ether/ether).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.43-7.31 (m, 10H, H-ar), 5.82 (ddd, J = 17.2, 10.8, 7.6 Hz, 1H, H-6), 5.28 (ddd, J = 10.4, 1.6, 0.8 Hz, 1H, H-7), 5.23 (ddd, J = 17.2, 2.0, 0.8 Hz, 1H, H-7), 4.84 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.61 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.36 (d, J = 11.5 Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.25 (ddm, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.03-3.99 (m, 1H, H-5), 2.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-1), 1.94 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H-4), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 138.7 (Cq-ar), 137.8 (Cq-ar), 137.1 (C-6), 128.2 128.0 127.6 127.3 (10xC-ar), 118.2 (C-7), 82.1 (C-2), 81.6 (C-1), 74.6 (C-5), 70.6 (CH_2 -Ph), 70.5 (CH_2 -Ph), 70.2 (C-3), 43.5 (C-4), 10.5 (CH_3).

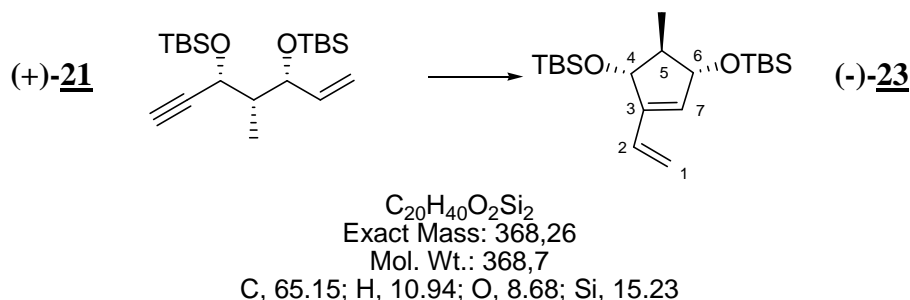
IR (thin film) 3297, 3065, 3030, 2865, 1497, 1454, 1068, 1028 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 338 ($M+NH_4^+$), 321 ($M+H^+$), 213 ($M-OBn+NH_4^+$), 109 ($M-2OBn+H^+$).

$[\alpha]_D$ + 30.9 (c 0.54, $CHCl_3$).

HRMS Calcd for $C_{22}H_{24}O_2+Na^+$: 343.1674. Found: 343.1679.

(-)-23



This compound was prepared according to the general procedure for enyne metathesis from 60 mg (0.16 mmol) of (+)-**21** in 6 mL of CH_2Cl_2 using 21 mg (15 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. After stirring at 20°C for 16 h, flash chromatography on silica gel (16 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 150:1) afforded 44 mg (73%) of expected diene (-)-**23**.

This compound was also prepared according to the general procedure for enyne metathesis from 50 mg (0.14 mmol) of (+)-**21** in 4 mL of CH_2Cl_2 using 17 mg (15 mol%) of 1st generation Grubbs catalyst. After stirring overnight at 20°C, an additional 10 mol% of catalyst (11 mg) was added sequentially every 15 h. After a total amount of 45 mol% of catalyst added and 3 d stirring under an ethylene atmosphere, purification accorded to the general procedure (16 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 150:1) afforded 40 mg (80%) of expected diene (-)-**23**.

An analytical sample was obtained as described for compound **39**.

R_f 0.47 (100:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.31 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H, H-2), 5.81 (br s, 1H, H-7), 5.49 (dd, $J = 17.6, 1.6$ Hz, 1H, H-1), 5.17 (dd, $J = 10.8, 1.6$ Hz, 1H, H-1), 4.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-4), 4.15 (dm, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-6), 1.99 (qd, $J = 7.4, 5.2$ Hz, 1H, H-5), 1.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 0.91 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.90 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.12 (s, 3H, $Si(CH_3)$), 0.17 (s, 3H, $Si(CH_3)$), 0.09 (2s, 6H, 2x $Si(CH_3)$).

¹³C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 144.9 (C-3), 132.8, 131.2 (C-2, C-7), 116.8 (C-1), 81.4, 80.8 (C-4, C-6), 52.7 (C-5), 26.6, 25.9 (2x $SiC(CH_3)_3$), 18.3 ($SiC(CH_3)_3$), 18.2 ($SiC(CH_3)_3$), 16.5 (CH_3), -3.6 ($Si(CH_3)$), -4.3 ($Si(CH_3)$), -4.4 ($Si(CH_3)$), -4.5 ($Si(CH_3)$).

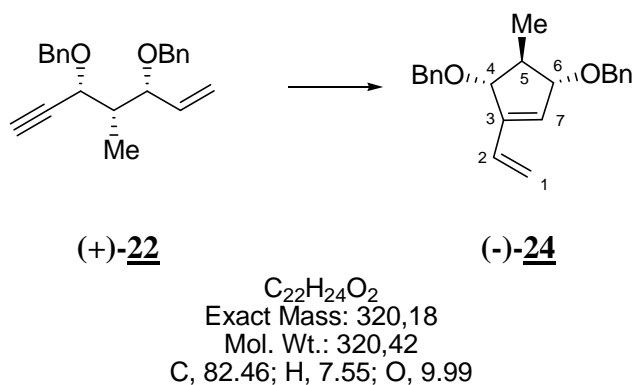
IR (thin film) 2929, 2858, 1472, 1464, 1362, 1256, 1070 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 386 ($M+NH_4^+$), 369 ($M+H^+$), 311, 254 ($M-OTBS+NH_4^+$), 237 ($M-OTBS+H^+$), 132 ($M-2OTBS+H^+$).

HRMS Calcd for $C_{20}H_{40}O_2Si_2+H^+$: 369.2645. Found: 369.2647.

$[\alpha]_D$ - 37.2 (c 1.02, $CHCl_3$).

(-)-24



This compound was prepared according to the general procedure for enyne metathesis from 38 mg (0.16 mmol) of (+)-22 in 5 mL of CH_2Cl_2 using 15 mg (15 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. After stirring overnight at RT, flash chromatography on silica gel (18 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 30:1) afforded 26 mg (68%) of expected diene (-)-24.

An analytical sample was obtained as described for compound (-)-24.

R_f 0.30 (10:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.39-7.28 (m, 10H, H-ar), 6.48 (dd, $J = 17.6, 11.0$ Hz, 1H, H-2), 5.99 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-7), 5.62 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, H-1), 5.26 (dd, $J = 11.0, 1.7$ Hz, 1H, H-1), 4.61 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.53 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.26 (dm, 1H, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-4 or H-6), 4.05-4.04 (m, 1H, H-6 or H-4), 2.41 (qd, $J = 7.2, 3.2$ Hz, 1H, H-5), 1.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 144.8 (C-3), 138.5 (2xCq-ar), 132.6 (C-2), 131.8 128.3 128.2 127.8, 127.6, 127.5, 127.4 (C-ar, C-7), 118.0 (C-1), 87.6, 87.5 (C-4, C-6), 70.6, 68.2 (2x $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 44.0 (C-5), 18.9 (CH_3).

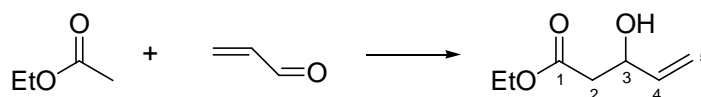
IR (thin film) 3090, 3066, 3032, 2960, 1496, 1454, 1350, 1263, 1062 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 338 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 321 ($\text{M}+\text{H}^+$), 230 ($\text{M-OBn}+\text{NH}_4^+$), 213 ($\text{M-OBn}+\text{H}^+$), 196, 108 ($\text{M-2OBn}+\text{H}^+$).

HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_2+\text{Na}^+$: 343.1674. Found: 343.1683.

$[\alpha]_{\text{D}}$ -112.0 (c 0.9, CHCl_3)

25



25

C₇H₁₂O₃
 Exact Mass: 144,08
 Mol. Wt.: 144,17
 C, 58.32; H, 8.39; O, 33.29

The procedure used was described by Smith, A. B.; Levenberg, P. A. *Synthesis* **1981**, 7, 567-570.

To a solution of *i*Pr₂NH (7.7 mL, 55 mmol, 1.1 equiv) in THF (200 mL) at -78°C was added dropwise 42 mL (55 mmol, 1.1 equiv) of a 1.3 M solution of BuLi in hexanes. The mixture was stirred for 15 min at -78°C. Distilled ethyl acetate (4.40 g, 50 mmol) was then added. Stirring at this temperature was maintained for 1 h prior dropwise addition of freshly distilled acrolein (4.9 mL, 50 mmol, 1.0 equiv). The reaction was then stirred for 30 min at -78°C. A saturated aqueous NH₄Cl solution was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (16 cmx5 cm, petroleum ether/ethyl acetate 4:1) afforded 4.86 g (67%) of known aldol adduct **25** as a colorless oil.

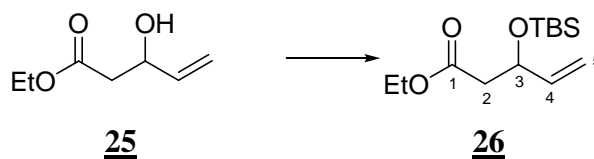
R_f 0.44 (1:1 petroleum ether/ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.4 Hz, 1H, H-4), 5.29 (ddt, *J* = 17.1, 1.6, 1.6 Hz, 1H, H-5), 5.13 (ddt, *J* = 10.4, 2.0, 1.6 Hz, 1H, H-5), 4.52-4.51 (m, 1H, H-3), 4.15 (qd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.16 (br s, 1H, OH), 2.56 (ddd, *J* = 16.0, 4.0, 1.6 Hz, 1H, H-2), 2.49 (ddd, *J* = 16.0, 8.0, 1.2 Hz, 1H, H-2), 1.25 (td, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.2 (C-1), 138.8 (C-4), 115.3 (C-5), 68.8 (C-3), 60.7 (OCH₂CH₃), 41.1 (C-2), 14.1 (OCH₂CH₃).

IR (thin film) 3441 (br), 2984, 1718, 1373, 1177, 1026 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 162 (M+NH₄⁺), 145 (M+H⁺), 127 (M-H₂O+H⁺).

26

C₁₃H₂₆O₃Si
 Exact Mass: 258,17
 Mol. Wt.: 258,43
 C, 60.42; H, 10.14; O, 18.57; Si, 10.87

To a solution of aldol **25** (2.5 g, 17.3 mmol) and DMAP (635 mg, 5.20 mmol, 0.30 equiv) in CH₂Cl₂ was added Et₃N (4.40 mL, 31.2 mmol, 1.80 equiv). The solution was then cooled to 0°C and TBSCl (3.95 g, 26.0 mmol, 1.50 equiv) was added portionwise. Allowed to warm to RT, the reaction mixture was stirred for 24 h. MeOH was added followed by water. The layers were separated and the organic phase was washed with a 1 N aqueous HCl solution. The aqueous layer was then extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (21 cmx3.8 cm, petroleum ether/ether 20:1 then 10:1) afforded 4.23 g (94%) of known⁴ protected aldol **26** as a colorless oil.

R_f 0.70 (10:1 petroleum ether/ether)

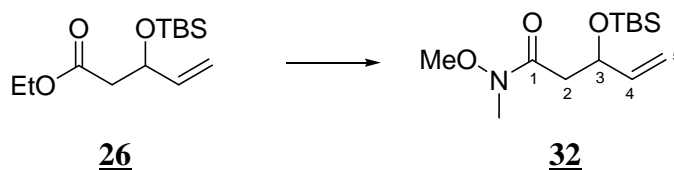
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.84 (ddd, *J* = 17.0, 10.3, 6.3 Hz, 1H, H-4), 5.22 (dt, *J* = 17.0, 1.3 Hz, 1H, H-5), 5.07 (dt, *J* = 10.3, 1.3 Hz, 1H, H-5), 4.60-4.56 (m, 1H, H-3), 4.18-4.06 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2.52 (dd, *J* = 14.6, 8.4 Hz, 1H, H-2), 2.42 (dd, *J* = 14.6, 4.8 Hz, 1H, H-2), 1.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.04 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.1 (C-1), 140.3 (C-4), 115.6 (C-5), 70.9 (C-3), 60.4 (OCH₂CH₃), 43.7 (C-2), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 14.2 (OCH₂CH₃), -4.4, -5.2 (2xSi(CH₃)).

IR (thin film) 2958, 2931, 2896, 2858, 1740, 1256 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 276 (M+NH₄⁺), 259 (M+H⁺), 128 (M-OTBS+H⁺).

⁴ Sannigrahi, M.; Mayhew, D.; Clive, D. L. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2776-2788.

32

$\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$
 Exact Mass: 273,18
 Mol. Wt.: 273,44
 C, 57,10; H, 9,95; N, 5,12; O, 17,55; Si, 10,27

The procedure was adapted from Williams, J. M.; Jobson, R.B.; Yasuda, N.; Grabowski, E. J. *J. Tetrahedron Lett.* **1995** 36, 5461-5464.

To a solution of ester **26** (500 mg, 1.93 mmol) and *N*-*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (300 mg, 3.10 mmol, 1.60 equiv) in THF (8 mL) at -15°C (acetone / ice bath) was added dropwise 4.5 mL (6.80 mmol, 3.50 equiv) of a 1.5 M solution of *i*-PrMgCl in Et_2O . The mixture was stirred for 2 h. Water was added. The layers were separated. The aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (15 cmx2.5 cm, petroleum ether/ether 3:1) afforded 479 mg (90%) of expected Weinreb amide **32** as a light yellow oil.

R_f 0.27 (3:1 petroleum ether/ether).

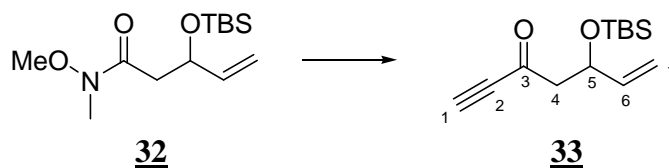
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.88 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 5.8$ Hz, 1H, H-4), 5.25 (dt, $J = 17.0, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 5.05 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 4.72-4.66 (m, 1H, H-3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.17 (s, 3H, NCH_3), 2.81 (dd, $J = 14.4, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 2.41 (dd, $J = 14.4, 5.2$ Hz, 1H, H-2), 0.87 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.1 (C-1), 140.8 (C-4), 114.1 (C-5), 70.7 (C-3), 61.3 (OCH_3), 40.4 (C-2), 31.9 (NCH_3), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.6, -5.1 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

IR (thin film) 2930, 2897, 2857, 1668, 1472, 1386, 1253 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 274 ($\text{M}+\text{H}^+$), 143 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 57.10; H, 9.95. Found: C, 56.66; H, 10.11.

33

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$
 Exact Mass: 238,14
 Mol. Wt.: 238,4
 C, 65.50; H, 9.30; O, 13.42; Si, 11.78

A solution of Weinreb amide **32** (3.65 g, 13.3 mmol) in ether (75 mL) was cooled to -15°C . A 0.5 M solution of ethynyl magnesium bromide (67 mL, 33.3 mmol, 2.50 equiv) in THF was then added dropwise. The mixture was allowed to warm to 20°C over 5 h. It was then poured onto a 1:1 mixture of cold water and ether. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (19 cmx5 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded 2.31 g (73%) of expected ynone **33** as a yellow oil.

R_f 0.78 (5:1 petroleum ether/ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.83 (ddd, $J = 16.9, 10.3, 6.3\text{Hz}$, 1H, H-6), 5.26 (dt, $J = 16.9, 1.3\text{Hz}$, 1H, H-7), 5.11 (dt, $J = 10.3, 1.3\text{Hz}$, 1H, H-7), 4.75-4.70 (m, 1H, H-5), 3.26 (s, 1H, H-1), 2.86 (dd, $J = 15.0, 6.8\text{ Hz}$, 1H, H-4), 2.66 (dd, $J = 15.0, 4.6\text{ Hz}$, 1H, H-4), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

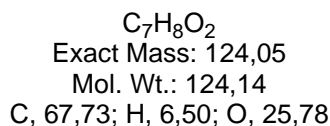
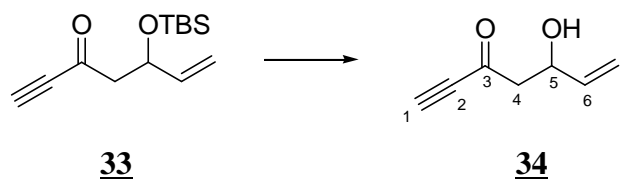
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 184.8 (C-3), 139.9 (C-6), 115.0 (C-7), 82.3 (C-2), 78.8 (C-1), 70.2 (C-5), 53.7 (C-4), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.1, -5.1 (2x $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (thin film) 3260, 2930, 2858, 2095, 1685, 1473, 1256 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 256 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 239 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}+\text{Na}^+$: 261.1268. Found: 261.1290.

34



A solution of ynone **33** (2.30 g, 97.0 mmol) in 50 mL of a 5:95 mixture of HF/CH₃CN was stirred for 5 h. A saturated aqueous NaHCO₃ solution was then added followed by ether. The aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (19 cmx2.5 cm, petroleum ether/ether 2:1) afforded 1.07 g (89%) of expected compound **34** as a yellow oil.

R_f 0.38 (2:1 petroleum ether/ether).

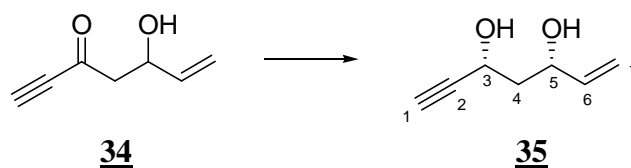
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.89 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.7$ Hz, 1H, H-6), 5.34 (dt, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H, H-7), 5.19 (dt, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H, H-7), 4.72-4.69 (m, 1H, H-5), 3.32 (s, 1H, H-1), 2.87-2.86 (m, 2H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 185.7 (C-3), 138.4 (C-7), 115.6 (C-6), 81.1 (C-2), 79.8 (C-1), 68.2 (C-5), 51.8 (C-4).

IR (thin film) 3270 (br), 2095, 1682, 1393, 1098 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 142 (M+NH₄⁺), 125 (M+H⁺), 107 (M-H₂O+H⁺).

35



C₇H₁₀O₂
Exact Mass: 126,07
Mol. Wt.: 126,15
C, 66.65; H, 7.99; O, 25.37

The procedure used was adapted from Mohr, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2219-2222.

To a solution of hydroxyketone **34** (995 mg, 8.0 mmol) in THF (135 mL) at -78°C was added dropwise 21.6 mL (21.6 mmol, 2.70 equiv) of a 1.0 M solution of Dibal-H in hexanes. The mixture was stirred for 6 h at -78°C. Ethyl acetate was then added followed by a 1.0 M aqueous HCl solution. The aqueous phase was extracted five times with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (petroleum ether/ethyl acetate 1:1) afforded 924 mg (91%) of a 10:1 mixture of *syn* and *anti* alcohols **35** as a colorless oil (that solidified as a white solid upon standing in the fridge).

Spectral data of the major *syn* compound are reported below.

R_f 0.40 (1:1 petroleum ether/ethyl acetate).

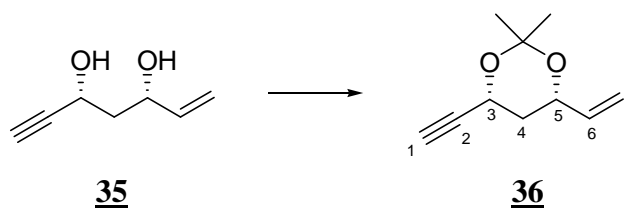
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.89 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.7 Hz, 1H, H-6), 5.34 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, H-7), 5.19 (dt, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H, H-7), 4.69-4.65 (m, 1H, H-3), 4.45-4.41 (m, 1H, H-5), 2.93 (br s, 1H, OH), 2.48 (br s, 1H, OH), 2.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1), 2.03-1.90 (m, 2H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 139.8 (C-7), 115.2 (C-6), 84.2 (C-2), 73.2 (C-1), 71.8 (C-5), 61.1 (C-3), 43.6 (C-4).

IR (thin film) 3370 (br), 2923, 2116, 1434 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 144 (M+NH₄⁺), 127 (M+H⁺), 108 (M-H₂O+H⁺), 91 (M-2×H₂O+H⁺).

HRMS Calcd for C₇H₁₀O₂+Na⁺: 149.0579. Found: 149.0575.

36

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$
 Exact Mass: 166,1
 Mol. Wt.: 166,22
 C, 72.26; H, 8.49; O, 19.25

To a solution of diol **35** (500 mg, 4.0 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was added PPTS (100 mg, 0.4 mmol, 0.1 equiv) and 2,2-dimethoxypropane (4.90 mL, 39.6 mmol, 10.0 equiv). The mixture was stirred at 20°C for 16 h. A saturated aqueous NaHCO_3 solution was added followed by ether. The aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (19 cmx2.5 cm, petroleum ether/ether 60:1) afforded 525 mg (80%) of expected acetonide **36** that turned into a white solid upon standing in the fridge.

R_f 0.68 (10:1 petroleum ether/ether).

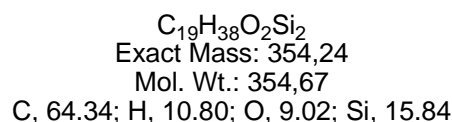
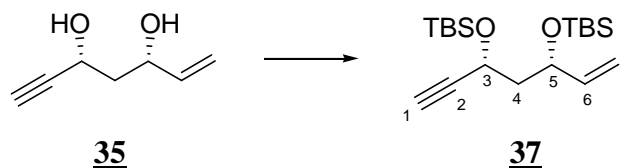
Mp: 41-43°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.80 (ddd, $J = 17.0, 10.4, 5.6$ Hz, 1H, H-6), 5.27 (dt, $J = 17.0, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 5.15 (dt, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 4.70 (ddd, $J = 11.2, 3.2, 2.0$ Hz, 1H, H-3), 4.37-4.32 (m, 1H, H-5), 2.5 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-1), 1.82-1.68 (m, 2H, H-4), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 137.6 (C-6), 116.1 (C-7), 99.3 (O-C-O), 82.2 (C-2), 72.8 (C-1), 69.5 (C-5), 59.9 (C-3), 36.7 (C-4), 30.0 (CH_3), 19.3 (CH_3).

IR (thin film) 3311, 2993, 2940, 2865, 1379, 1362, 1259, 1199 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 167 ($\text{M}+\text{H}^+$), 108 ($\text{M}-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{NH}_4^+$), 91 ($\text{M}-\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}^+$).

37

To a solution of diol **35** (50 mg, 0.40 mmol) and 2,6-lutidine (160 μL , 1.40 mmol, 3.50 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) at -78°C was added dropwise TBSOTf (270 μL , 1.20 mmol, 3.0 equiv). The mixture was then allowed to warm to 20°C over 1.5 h. MeOH was then added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (18 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 125:1) afforded 123 mg (87%) of expected protected diol **37** as a colorless oil.

R_f 0.24 (150:1 petroleum ether/ether).

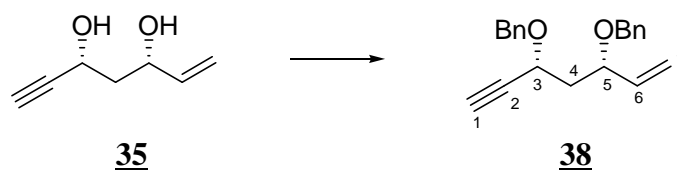
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.81 (ddd, $J = 17.1, 10.3, 6.5$ Hz, 1H, H-6), 5.18 (dt, $J = 17.1, 1.3$ Hz, 1H, H-7), 5.05 (dt, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1H, H-7), 4.47 (ddd, $J = 8.0, 6.4, 2.0$ Hz, 1H, H-3), 4.33-4.28 (m, 1H, H-5), 2.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-1), 1.93 (ddd, $J = 13.0, 8.2, 6.0$ Hz, 1H, H-4), 1.80 (ddd, $J = 13.0, 8.2, 4.8$ Hz, 1H, H-4), 0.91 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.15 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.11 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 141.1 (C-6), 114.3 (C-7), 85.3 (C-2), 72.8 (C-1), 70.9 (C-5), 60.5 (C-3), 47.0 (C-4), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -5.1 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (thin film) 3312, 2956, 2887, 2858, 1472, 1464, 1253, 1094 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 372 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 355 ($\text{M}+\text{H}^+$), 223 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}^+$), 170, 133, 110 ($\text{M}-2\text{OTBS}+\text{NH}_4^+$), 93 ($\text{M}-2\text{OTBS}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}_2$: C, 64.34; H, 10.80. Found: C 64.47; H, 10.96.

38

C₂₁H₂₂O₂
 Exact Mass: 306,16
 Mol. Wt.: 306,4
 C, 82.32; H, 7.24; O, 10.44

To an ice-cold solution of diol **35** (100 mg, 0.80 mmol) and TBAI (60 mg, 0.16 mmol, 0.20 equiv) in dry DMF (4 mL) was added NaH (45% in mineral oil, 106 mg, 0.48 mmol, 3.0 equiv). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min and BnBr (285 µL, 2.40 mmol, 3.0 equiv) was then added. The mixture was allowed to warm to 20°C over 4 h. Water was added followed by ether. The aqueous layer was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (17 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 60:1) afforded expected protected diol **38** (212 mg, 87%) as a colorless oil.

R_f 0.57 (40:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37-7.30 (m, 10H, H-ar), 5.76 (ddd, *J* = 17.0, 10.4, 2.7 Hz, 1H, H-6), 5.27 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-7), 5.23 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-7), 4.82 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.60 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.50 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.37 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.35 (td, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H, H-3), 4.09 (td, *J* = 8.1, 5.6 Hz, 1H, H-5), 2.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-1), 2.26 (ddd, *J* = 13.5, 8.1, 6.9 Hz, 1H, H-4), 1.92 (ddd, *J* = 13.5, 7.6, 5.6 Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 138.3 (Cq-ar), 137.9 (C-6), 137.6 (Cq-ar), 128.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 127.4 (10xC-ar), 117.9 (C-7), 82.4 (C-2), 77.5 (C-5), 74.2 (C-1), 70.6 (CH₂-Ph), 70.3 (CH₂-Ph), 65.9 (C-3), 41.3 (C-4).

IR (thin film) 3294, 3064, 3031, 2928, 2867, 1497, 1455, 1068, 1070 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 324 (M+NH₄⁺), 307 (M+H⁺), 200 (M-OBn+NH₄⁺), 182 (M-OBn+H⁺), 110 (M-2OBn+NH₄⁺), 93 (M-OBn+H⁺).

HRMS Calcd for C₂₁H₂₂O₂+Na⁺: 329.1517. Found: 329.1511.

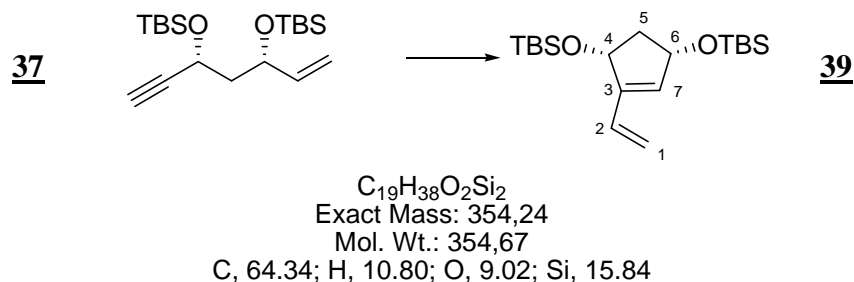
General procedure for Enyne Metathesis :

The enyne was dissolved in dry CH_2Cl_2 so that the concentration reached approximately 0.035 M. This solution was then degassed under Ar using the freeze-thaw pump technique. Ethylene was then bubbled through the solution for 5 min. Ruthenium catalyst Grubbs I or Grubbs II was added and ethylene was again passed through the solution for 5 more min. The solution was then stirred under an ethylene atmosphere (fitted balloon) at 20°C until TLC revealed completion of the reaction. Silica gel was then added and the mixture concentrated to dryness. Purification was achieved by flash chromatography on silica gel.

General procedure for Alkene Metathesis :

The enyne was dissolved in dry CH_2Cl_2 so that the concentration reached 0.035 M approximately. 1st generation Grubbs catalyst was then added. The progress of the reaction was monitored by TLC analysis. More catalyst was added if necessary. After the mentioned reaction time, silica gel was added and the mixture concentrated to dryness. Purification was achieved by flash chromatography on silica gel.

Every analytical sample of metathesis product was obtained after treatment with $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (stirring for 16 h a CH_2Cl_2 solution of the sample with 1.5 equiv of $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ relatively to ruthenium catalyst according to Paquette, L. A.; Schloss J. D.; Efremov, I.; Fabris, F.; Gallou, F.; Méndez-Andino, J.; Yang, J. I. *Org Lett.* **2000**, 2, 1259-1261.)

39

This compound was prepared according to the general procedure for enyne metathesis from 65 mg (0.18 mmol) of **37** in 6 mL of CH_2Cl_2 using 25 mg (15 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. After stirring at 20°C for 16 h, flash chromatography on silica gel (19 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 100:1) afforded 47 mg (72%) of expected diene **39**.

This compound was also prepared according to the general procedure for enyne metathesis from 50 mg (0.14 mmol) of **37** in 4 mL of CH_2Cl_2 using 17 mg (15 mol%) of 1st generation Grubbs catalyst. After stirring at 20°C for 16 h, 10 mol% of catalyst (11 mg) was added and the mixture stirred for another 24 h. Flash chromatography on silica gel (15 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 100:1) afforded 47 mg (94%) of expected diene **39**.

An analytical sample was obtained after treatment with $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (stirring for 16 h a CH_2Cl_2 solution of the sample with 1.5 equiv of $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ relatively to ruthenium catalyst according to Paquette, L. A.; Schloss J. D.; Efremov, I.; Fabris, F.; Gallou, F.; Méndez-Andino, J.; Yang, J. I. *Org Lett.* **2000**, 2, 1259-1261.)

Rf 0.45 (100:1 petroleum ether/ether)

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.35 (dd, $J = 17.8, 11.2$ Hz, 1H, H-2), 5.77 (br s, 1H, H-7), 5.56 (dd, $J = 17.8, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 5.18 (dd, $J = 11.2, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 4.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-4 or H-6), 4.63 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-6 or H-4), 2.70 (dt, $J = 13.0, 6.9$ Hz, 1H, H-5), 1.66 (dt, $J = 13.0, 5.8$ Hz, 1H, H-5), 0.903 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.901 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

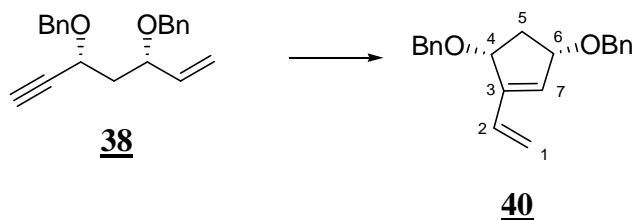
¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 145.2 (C-3), 133.0, 131.0 (C-2, C-7), 116.9 (C-1), 74.2, 73.4 (C-4, C-6), 45.7 (C-4), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -3.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -5.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (thin film) 2930, 2857, 1472, 1463, 1363, 1255, 1070, 1034 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 372 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 356 ($\text{M}+\text{H}^+$), 299, 240 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{NH}_4^+$), 224 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}^+$), 170 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}^+$), 133.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}_2$: C, 64.34; H, 10.80. Found: C, 64.48; H, 10.87.

40



C₂₁H₂₂O₂
Exact Mass: 306,16
Mol. Wt.: 306,4
C, 82.32; H, 7.24; O, 10.44

This compound was prepared according to the general procedure for enyne metathesis from 80 mg (0.26 mmol) of **38** in 7 mL of CH₂Cl₂ using 33 mg (15 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. After stirring at 20°C for 16 h, flash chromatography on silica gel (16 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 50:1) afforded 56 mg (70%) of expected diene **40**.

An analytical sample was obtained as described for compound **39**.

R_f 0.47 (20:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42-7.31 (m, 10H, H-ar), 6.51 (dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz, 1H, H-2), 6.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-7), 5.65 (dd, *J* = 17.6, 1.6 Hz, 1H, H-1), 5.29 (dd, *J* = 11.1, 1.6 Hz, 1H, H-1), 4.81 (dd, *J* = 7.4, 3.9 Hz, 1H, H-4 or H-6), 4.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H, CH₂-Ph), 4.54 (dm, *J* = 1.2 Hz, 3H, CH₂-Ph, H-6 or H-4), 2.68 (dt, *J* = 14.2, 7.4 Hz, 1H, H-5), 2.02 (dt, *J* = 14.2, 3.9 Hz, 1H, H-5).

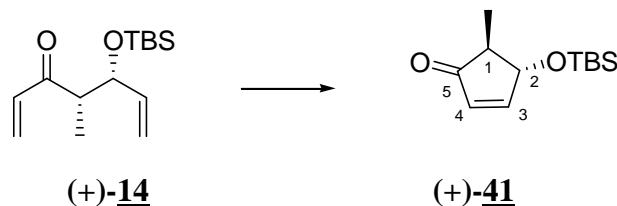
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 144.7 (C-3), 138.5, 138.4 (Cq-ar), 132.5 (C-2), 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (10xC-ar, C-7), 118.0 (C-1), 80.0, 79.9 (C-4, C-6), 70.4, 68.6 (2xCH₂-Ph), 36.6 (C-5).

IR (thin film) 3295, 3065, 3031, 2868, 1497, 1455, 1070, 1028 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 324 (M+NH₄⁺), 213 (M-OBn+NH₄⁺), 200 (M-OBn+H⁺).

Anal. Calcd for C₂₁H₂₂O₂: C, 82.32; H, 7.24. Found: C, 82.18; H, 7.43.

(+)-**41**



$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$
 Exact Mass: 226,14
 Mol. Wt.: 226,39
 C, 63.66; H, 9.80; O, 14.13; Si, 12.41

This compound was prepared according to the general procedure for alkene metathesis from 50 mg (0.19 mmol) of (+)-**14** in 5 mL of CH_2Cl_2 using 8 mg (5 mol%) of 1st generation Grubbs catalyst. After stirring at 20°C for 16 h, 5 mol% (8 mg) was added and the mixture stirred for another 24 h. Flash chromatography on silica gel (17 cmx1.4 cm, petroleum ether/ether 25:1) afforded 30 mg (67%) of expected known⁵ enone (+)-**41**.

An analytical sample was obtained as described for compound **39**.

R_f 0.37 (30:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.37 (dd, $J = 5.8, 2.0$ Hz, 1H, H-3), 6.16 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-4), 4.51 (br s, 1H, H-2), 2.26 (qd, $J = 7.6, 2.5$ Hz, 1H, H-1), 1.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.92 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.15 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.14 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 208.1 (C-5), 162.0 (C-3), 133.3 (C-4), 78.8 (C-2), 50.7 (C-1), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 12.5 (CH_3), -4.7 ($2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (thin film) 2930, 2958, 1719, 1472, 1463, 1361, 1258, 1110, 1051 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 244 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 227 ($\text{M}+\text{H}^+$), 213 ($\text{M}-\text{Me}+\text{H}^+$), 170, 133 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}^+$).

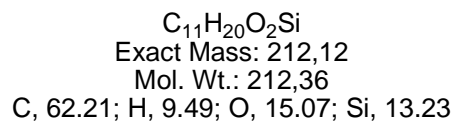
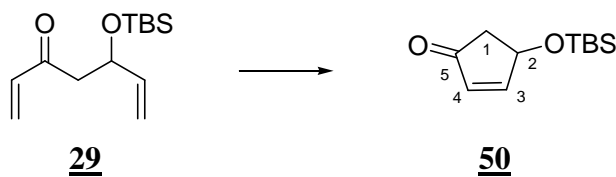
HRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}+\text{H}^+$: 227.1467. Found: 227.1471.

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$: C, 63.66; H, 9.80. Found: C, 63.16; H, 9.67.

$[\alpha]_D$ – 78.4 (c 1.03, MeOH). Litt : – 58.2 (c 0.78, MeOH).

⁵ Stork, G.; Paterson, I.; Lee, F. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4686-4688.

41bis = 50

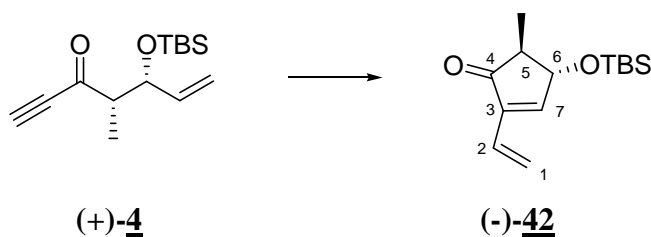


This compound was prepared according to the general procedure for alkene metathesis from 50 mg (0.21 mmol) of enone **29** in 6 mL of CH_2Cl_2 using 17 mg (10 mol%) of 1st generation Grubbs catalyst. After stirring at 20°C for 16 h, 5 mol% (8.5 mg) was added sequentially every 15 h. After a total of 20 mol% of catalyst added, TLC showed consumption of all the starting material. Flash chromatography on silica gel (15 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 20:1) afforded 29 mg (66%) of known⁶ enone **50**.

Spectral data were identical to those previously obtained for **50**.

⁶ Curran, T. T.; Hay, D. A.; Koegel, C. P. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1983-2004.

(-)-42



$C_{14}H_{24}O_2Si$
 Exact Mass: 252,15
 Mol. Wt.: 252,42
 C, 66.61; H, 9.58; O, 12.68; Si, 11.13

This compound was prepared according to the general procedure for enyne metathesis from 50 mg (0.20 mmol) of (+)-4 in 6 mL of CH_2Cl_2 using 25 mg (15 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. After stirring at 20°C for 16 h, flash chromatography on silica gel (18 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 75:1) afforded 16 mg (32%) of expected diene (-)-42.

R_f 0.62 (30:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-7), 6.38 (dd, J = 17.8, 11.4 Hz, 1H, H-2), 6.17 (dd, J = 17.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 5.42 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H, H-1), 4.47-4.46 (m, 1H, H-6), 2.40 (qd, J = 7.4, 2.8 Hz, 1H, H-5), 1.24 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3), 0.93 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.16 (s, 3H, $Si(CH_3)$), 0.15 (s, 3H, $Si(CH_3)$).

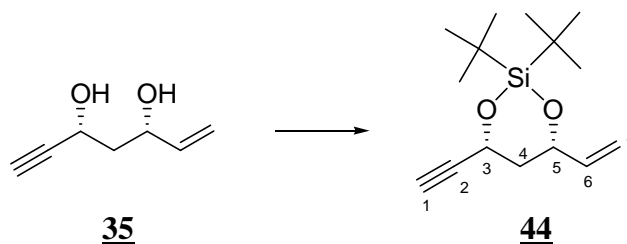
¹³C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 206.2 (C-4), 155.3 (C-7), 140.2 (C-3), 126.3 (C-2), 121.1 (C-1), 76.8 (C-6), 52.2 (C-5), 25.7 ($SiC(CH_3)_3$), 18.1 ($SiC(CH_3)_3$), 12.7 (CH_3), -4.6 (2x $Si(CH_3)$).

IR (thin film) 2956, 2929, 2857, 1718, 1471, 1462, 1349, 1257, 1087 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 270 ($M+NH_4^+$), 253 ($M+H^+$), 214, 198, 122 ($M-OTBS+H^+$).

HRMS Calcd for $C_{28}H_{48}O_4Si_2+Na^+$: 527.2989. Found: 527.2997.

$[\alpha]_D$ – 33.0 (c 1.14, $CHCl_3$).

44

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$
 Exact Mass: 266,17
 Mol. Wt.: 266,45
 C, 67.61; H, 9.84; O, 12.01; Si, 10.54

To an ice-cold solution of azeotropically dried (with toluene twice) diol **35** (36 mg, 0.29 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) and 2,6-lutidine (100 μL , 0.87 mmol, 3.00 equiv) was added dropwise over 45 min di-*tert*-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (100 μL , 0.43 mmol, 1.50 equiv). At the end of the addition, the mixture was allowed to warm to 20°C and stirred for 4 h. Water was added. The layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (13 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded expected silylene derivative **44** (39 mg, 51%) as a colorless oil.

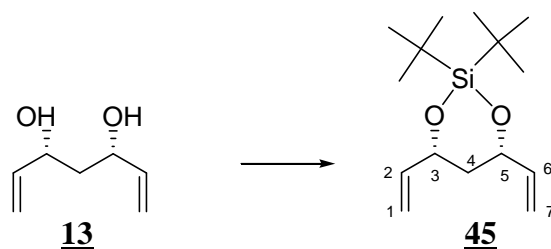
R_f 0.64 (10:1 petroleum ether/ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.83 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 4.7$ Hz, 1H, H-6), 5.34 (dt, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H, H-7), 5.11 (dt, $J = 10.3, 1.6$ Hz, 1H, H-7), 4.92-4.88 (m, 1H, H-3), 4.60-4.54 (m, 1H, H-5), 2.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-1), 1.96 (dd, $J = 14.4, 3.2$ Hz, 1H, H-4), 1.93 (dd, $J = 14.4, 3.6$ Hz, 1H, H-4), 1.04 (br s, 18 H, 2xSiC(CH₃)₃).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 139.7 (C-6), 113.7 (C-7), 84.3 (C-2), 71.7 (C-1), 73.3 (C-5), 63.8 (C-3), 42.6 (C-4), 27.2, 27.1 (2xSiC(CH₃)₃), 22.6, 19.9 (2xSiC(CH₃)₃).

IR (thin film) 2933, 2859, 2147, 1474, 1251 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH₃) m/z 284 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 267 ($\text{M}+\text{H}^+$).

45

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$
 Exact Mass: 268,19
 Mol. Wt.: 268,47
 C, 67.11; H, 10.51; O, 11.92; Si, 10.46

To a solution of diol **13** (50 mg, 0.35 mmol) and 2,6-lutidine (136 μL , 1.00 mmol, 3.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL) at 0°C was added dropwise over 15 min di-*t*-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (185 μL , 0.51 mmol, 1.3 equiv). Upon completion of the addition, the reaction mixture was warmed to 20°C over 3 h. Water was added. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Filtration through a plug of silica gel (13 cmx1.4 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded silylene **45** (59 mg, 63%) as a colorless oil.

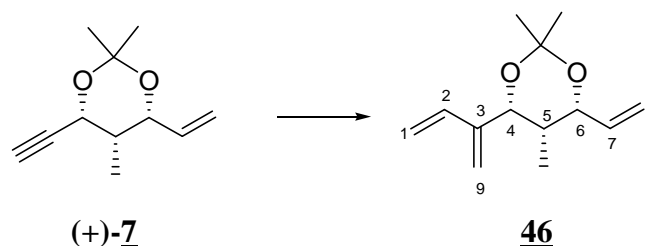
R_f 0.86 (20:1 petroleum ether/ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.85 (ddd, $J = 17.6, 10.4, 4.7$ Hz, 2H, H-2, H-6), 5.33 (dt, $J = 17.6, 1.6$ Hz, 2H, H-1, H-7), 5.08 (dt, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 2H, H-1, H-7), 4.63 (ddd, $J = 11.4, 2.0, 1.6$ Hz, 2H, H-3, H-5), 1.78 (ddd, $J = 14.0, 2.4, 0.4$ Hz, 2H, 2xH-4), 1.54 (dt, $J = 14.0, 2.4$ Hz, 1H, H-4), 1.06 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 140.5 (C-2, C-6), 113.2 (C-1, C-7), 74.0 (C-3, C-5), 42.1 (C-4), 27.4, 27.2 ($2\times\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.6, 19.9 ($2\times\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

IR (thin film) 2933, 2858, 1647, 1473, 1164, 1029 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 286 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 269 ($\text{M}+\text{H}^+$).

46

$C_{13}H_{20}O_2$
 Exact Mass: 208,15
 Mol. Wt.: 208,3
 C, 74.96; H, 9.68; O, 15.36

This compound was prepared according to the general procedure for enyne metathesis from 47 mg (0.26 mmol) of (+)-**7** in 7 mL of CH_2Cl_2 using 33 mg (15 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. After stirring at 20°C for 16 h, flash chromatography on silica gel (18 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 30:1) afforded 30 mg (56%) of cross-metathesis adduct **46**.

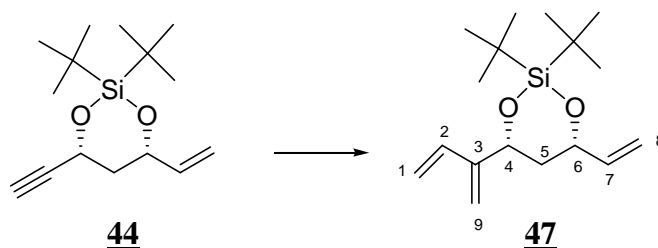
R_f 0.40 (50:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.30 (dd, $J = 17.9, 11.2$ Hz, 1H, H-2), 5.80 (ddd, $J = 17.3, 10.8, 1.6$ Hz, 1H, H-7), 5.31 (br s, 1H, H-9), 5.29 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, H-1), 5.28 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, H-1), 5.24 (br s, 1H, H-9), 5.18 (dt, $J = 10.8, 1.6$ Hz, 1H, H-8), 5.07 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-8), 4.81 (br s, 1H, H-4), 4.61-4.58 (m, 1H, H-6), 1.72 (qdd, $J = 7.0$ Hz, 2.8 Hz, 2.4 Hz, 1H, H-5), 1.53 (s, 3H, CH_3 -acetonide), 1.51 (s, 3H, CH_3 -acetonide), 0.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 137.9, 136.7 (C-2, C-7), 115.9, 115.6, 113.6 (C-1, C-8, C-9), 99.5 (Cq-*syn* acetonide), 74.2 (C-4), 71.9 (C-6), 35.4 (C-5), 30.4 (CH_3 - *syn* acetonide), 19.9 (CH_3 - *syn* acetonide), 6.1 (C-5- CH_3).

MS (GC, CI NH_3) m/z 226 ($M+NH_4^+$), 209 ($M+H^+$), 136 ($M-O_2C(CH_3)_2+NH_4^+$).

47



C₁₇H₃₀O₂Si
Exact Mass: 294,2
Mol. Wt.: 294,5
C, 69.33; H, 10.27; O, 10.87; Si, 9.54

This compound was prepared according to the general procedure for enyne metathesis from 39 mg (0.15 mmol) of **44** in 5 mL of CH₂Cl₂ using 19 mg (15 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. After stirring at 20°C for 16 h, flash chromatography on silica gel (18 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 80:1) afforded 26 mg (56%) of cross-metathesis adduct **47**.

R_f 0.74 (50:1 petroleum ether/ether).

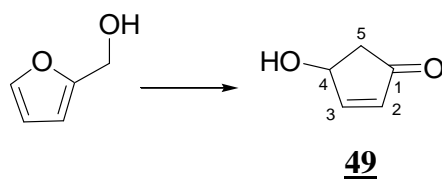
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.36 (dd, *J* = 17.6, 11.2 Hz, 1H, H-2), 5.84 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 4.8 Hz, 1H, H-7), 5.40 (br s, 2H, H-9), 5.34 (dt, *J* = 17.2, 2.0 Hz, 1H, H-1), 5.24 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H-1), 5.18 (br s, 1H, H-8), 5.09 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-8), 4.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-4), 4.68-4.64 (m, 1H, H-6), 1.98 (dt, *J* = 14.4, 2.0 Hz, 1H, H-5), 1.51 (dt, *J* = 14.4, 11.2 Hz, 1H, H-5), 1.06 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.93 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 148.7 (C-3), 140.4 (C-1), 136.2 (C-7), 113.9, 113.5, 113.3 (C-1, C-8, C9), 74.5, 72.6 (C-4, C-6), 42.4 (C-5), 27.5, 27.2 (2xSiC(CH₃)₃), 22.8, 22.6 (2xSiC(CH₃)₃).

IR (thin film) 2933, 2858, 1473, 1150 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 295 (M+H⁺), 215.

49



C₅H₆O₂
 Exact Mass: 98,04
 Mol. Wt.: 98,10
 C, 61,22; H, 6,16; O, 32,62

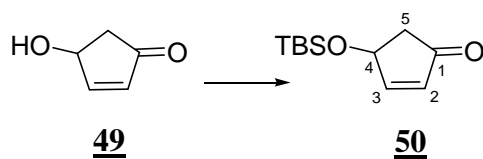
The procedure used was described by Mann *et al.* *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **2000**, 21, 3592-3598 or Piancatelli *et al.* *Synthesis* **1994**, 9, 867-889 and Curran *et al.*, *Tetrahedron*, **1997** 53, 1983-2004.

A solution of furfuryl alcohol (12.5 g, 0.13 mol) in water (370 mL) was degassed prior to the addition of hydroquinone (860 mg, 6.35 mmol, 0.05 equiv) and KH₂PO₄ (4.63 g, 38.1 mmol, 0.3 equiv). The pH was carefully adjusted to 4.1 (pH-meter) using orthophosphoric acid (a few drops). The reaction mixture was then heated to reflux for 48 h. It was then extracted three times with toluene. The aqueous phase was extracted six times with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford a brown oil (4.6 g, 35%). No further purification was undertaken at this stage.

R_f 0.15 (1:1 ether/ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (dd, *J* = 5.7, 2.3 Hz, 1H, H-3), 6.26 (dd, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 1H, H-2), 5.10-5.07 (m, 1H, H-4), 2.80 (dd, *J* = 18.5, 6.1 Hz, 1H, H-5), 2.30 (dd, *J* = 18.5, 2.1 Hz, 1H, H-5), 2.18 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 207.7 (C-1), 164.3 (C-3), 134.6 (C-2), 70.0 (C-4), 44.0 (C-5).

50

C₁₁H₂₀O₂Si
 Exact Mass: 212,12
 Mol. Wt.: 212,36
 C, 62.21; H, 9.49; O, 15.07; Si, 13.23

The procedure used was adapted from Curran *et al Tetrahedron* **1997**, 53, 1983-2004.

To a solution of 4-hydroxy-cyclopent-2-enone **49** at 0°C (3.0 g, 30.6 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL), Et₃N (6.4 mL, 46.0 mmol, 1.5 equiv) and 4-DMAP (375 mg, 3.0 mmol, 0.1 equiv) was added portionwise TBSCl (6.0 g, 40.0 mmol, 1.3 equiv). The mixture was stirred overnight at 20°C. The reaction was quenched by the addition of MeOH (5 mL) and diluted with CH₂Cl₂. The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 12:1) afforded 4.27 g (67%) of **50** as a light yellow oil that solidified upon standing in the fridge. No further purification was undertaken at this stage. This procedure was successfully applied up to a 25g-scale.

R_f 0.20 (10:1 petroleum ether/ether).

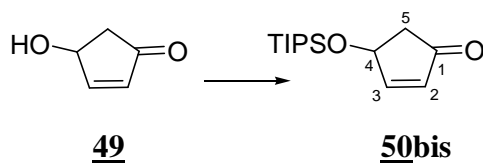
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.45 (dd, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1H, H-3), 6.17 (dd, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1H, H-2), 4.98-4.96 (m, 1H, H-4), 2.70 (dd, *J* = 18.2, 5.9 Hz, 1H, H-5), 2.23 (dd, *J* = 18.2, 2.2 Hz, 1H, H-5), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 206.3 (C-1), 163.6 (C-3), 134.1 (C-2), 70.5 (C-4), 44.6 (C-5), 25.4 (SiC(CH₃)₃), 17.7 (Si(CH₃)₃), -3.9 (Si(CH₃)), -5.1 (Si(CH₃)).

IR (thin film) 2955, 2930, 2857, 1725, 1472, 1254 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 230 (M+NH₄⁺), 213 (M+H⁺), 125.

50bis



C₁₄H₂₆O₂Si
Exact Mass: 254,17
Mol. Wt.: 254,44
C, 66.09; H, 10.30; O, 12.58; Si, 11.04

To a solution of 4-hydroxy-cyclopent-2-enone (**49**) at 0°C (3.0 g, 30.6 mmol) in CH₂Cl₂ (60 mL), Et₃N (6.4 mL, 46.0 mmol, 1.5 equiv) and 4-DMAP (750 mg, 6.0 mmol, 0.2 equiv) was added portionwise TIPSCl (6.5 mL, 30.4 mmol, 1.0 equiv). The mixture was stirred overnight at 20°C. The reaction was quenched by the addition of MeOH (5 mL) and diluted with CH₂Cl₂. The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (19 cmx4 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded 4.65 g (60%) of **50bis** as a light yellow oil. No further purification was undertaken at this stage.

R_f 0.38 (10:1 petroleum ether/ether).

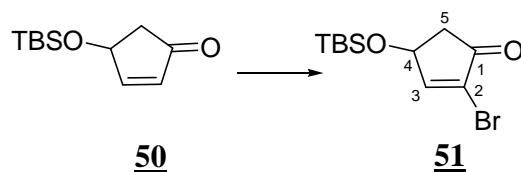
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.51 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H, H-3), 6.19 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H, H-2), 5.09-5.06 (m, 1H, H-4), 2.75 (dd, *J* = 18.4, 6.0 Hz, 1H, H-5), 2.30 (dd, *J* = 18.4, 2.4 Hz, 1H, H-5), 1.08 (s, 21H, 3xSi(CH(CH₃)₂)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 206.4 (C-1), 164.0 (C-3), 134.4 (C-2), 71.0 (C-4), 44.3 (C-5), 17.8 (Si(CH(CH₃)₂)), 12.2 (Si(CH(CH₃)₂)).

IR (thin film) 2943 (br), 1724, 1464, 1353, 1112, 1067 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 272 (M+NH₄⁺), 255 (M+H⁺).

51



C₁₁H₁₉BrO₂Si
 Exact Mass: 290,03
 Mol. Wt.: 291,26
 C, 45.36; H, 6.58; Br, 27.43; O, 10.99; Si, 9.64

The procedure used was adapted from Paquette *et al J. Org. Chem* **1997**, 62, 1730-1736.

Bromine (2.16 mL, 42.0 mmol, 1.10 equiv) was added dropwise at 0°C to a solution of enone **50** (8.10 g, 38.1 mmol) in CH₂Cl₂ (380 mL). After 30 min of stirring, Et₃N (8.00 mL, 57.2 mmol, 1.50 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1.5 h. Water was added and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to yield 12.5 g (> 100%) of the crude brominated enone **51** as a light yellow oil. This procedure was successfully applied up to a 25g-scale.

R_f 0.40 (8:1 petroleum ether/ether).

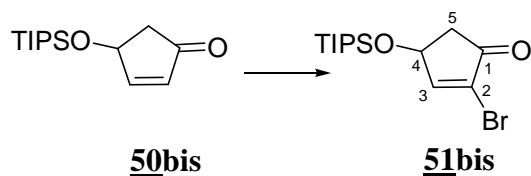
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3), 4.95-4.92 (m, 1H, H-4), 2.89 (dd, *J* = 18.2, 6.0 Hz, 1H, H-5), 2.40 (dd, *J* = 18.2, 2.0 Hz, 1H, H-5), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 198.2 (C-1), 161.2 (C-3), 127.6 (C-2), 69.5 (C-4), 43.7 (C-5), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (Si(CH₃)₃), -4.8 (2×Si(CH₃)).

IR (thin film) 2954, 2930, 2886, 1732, 1593, 1471, 1258 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 310-308 (M+NH₄⁺), 293-291 (M+H⁺).

51bis



$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{BrO}_2\text{Si}$
 Exact Mass: 332,08
 Mol. Wt.: 333,34
 C, 50.44; H, 7.56; Br, 23.97; O, 9.60; Si, 8.43

Bromine (700 μL , 13.5 mmol, 1.15 equiv) was added dropwise at 0°C to a solution of enone **50bis** (3.00 g, 11.8 mmol) in CH_2Cl_2 (120 mL). After 30 min of stirring, Et_3N (2.50 mL, 17.7 mmol, 1.50 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1.5 h. Water was added and the aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (19 cmx4 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded 3.13 g (80%) of **51bis** as a light yellow oil.

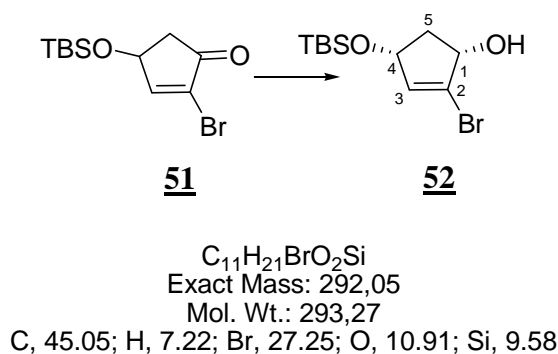
R_f 0.60 (10:1 petroleum ether/ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.60 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-3), 5.04-5.01 (m, 1H, H-4), 2.92 (dd, $J = 18.2, 6.0$ Hz, 1H, H-5), 2.43 (dd, $J = 18.2, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 1.08 (s, 21H, $3\times\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 198.1 (C-1), 161.2 (C-3), 127.6 (C-2), 69.6 (C-4), 44.1 (C-5), 17.8 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$), 11.9 ($\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$).

IR (thin film) 2944 (br), 1732, 1592, 1463, 1100 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 353-351 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 335-333 ($\text{M}+\text{H}^+$).

52

To a solution of crude **51** in 200 mL of MeOH at 0°C was added Cerium (III) chloride heptahydrate (15.6 g, 42.0 mmol, 1.0 equiv). The resulting suspension was stirred at 0°C for 20 min then cooled down to -78°C. NaBH₄ (1.60 g, 42.0 mmol, 1.0 equiv) was then added portionwise and the resulting homogeneous white solution was stirred at this temperature for 1 h. Water was added and the mixture was diluted with ether. The aqueous phase was washed three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ether 8:1) afforded 8.7 g (78% yield over two steps) of a 10:1 mixture of *cis* and *trans* alcohols (**52**) as a white solid. An analytical sample of the *cis* alcohol was obtained after a careful second flash chromatography (petroleum ether/ether 20:1).

R_f 0.34 (8:1 petroleum ether/ether).

Mp: 66-69°C.

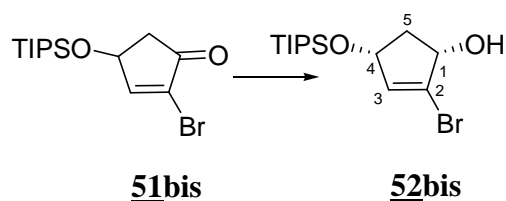
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.04-6.03 (m, 1H, H-3), 4.64-4.61 (m, 1H, H-4), 4.48-4.46 (m, 1H, H-1), 2.79 (dt, *J* = 13.7, 7.2 Hz, 1H, H-5), 2.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OH), 1.72 (dt, *J* = 13.7, 4.7 Hz, 1H, H-5), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, 2xSi(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 136.5 (C-3), 129.3 (C-2), 76.8, 73.3 (C-1, C-4), 43.6 (C-5), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (Si(CH₃)₃), -4.7 (2xSi(CH₃)).

IR (thin film) 3587, 3154, 2956, 2930, 2857, 1471, 1362 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 312-310 (M+NH₄⁺), 295-293 (M+H⁺), 276-274 (M-H₂O+H⁺), 197 (M-OTBS+H⁺).

52bis



C₁₄H₂₇BrO₂Si
Exact Mass: 334,1
Mol. Wt.: 335,35
C, 50.14; H, 8.12; Br, 23.83; O, 9.54; Si, 8.37

To a solution of TIPS-enone **51bis** (2.85 g, 9.80 mmol) in 50 mL of MeOH at 0°C was added Cerium (III) chloride heptahydrate (4.0 g, 10.8 mmol, 1.1 equiv). The resulting suspension was stirred at 0°C for 20 min then cooled down to -78°C. NaBH₄ (410 mg, 10.8 mmol, 1.1 equiv) was then added portionwise and the resulting homogeneous white solution was stirred at this temperature for 1 h. Water was added and the mixture was diluted with ether. The aqueous phase was washed three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (18 cmx4 cm, petroleum ether/ether 9:1) afforded 2.10 g (73%) of a 10:1 mixture of *cis* and *trans* alcohols (**52bis**) as a light yellow oil.

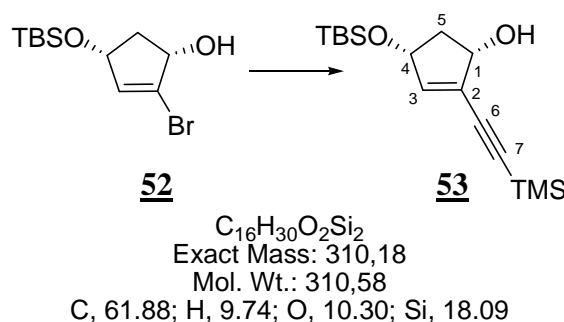
R_f 0.24 (8:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.10-6.09 (m, 1H, H-3), 4.86-4.48 (m, 1H, H-4), 4.48-4.46 (m, 1H, H-1), 2.83 (dt, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H, H-5), 2.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OH), 1.79-1.73 (m, 1H, H-5), 1.07 (s, 21H, 3xSi(CH(CH₃)₂)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 136.0 (C-3), 130.0 (C-2), 76.2, 73.0 (C-1, C-4), 45.7 (C-5), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 12.3 (SiCH(CH₃)₂).

IR (thin film) 2963 (br), 1618, 1458 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 354-352 (M+NH₄⁺), 337-335 (M+H⁺).

53

The procedure used was adapted from Wender *et al Tetrahedron* **1994**, 50, 1419-1434.

To a solution of vinyl bromide **52** (2.0 g, 6.9 mmol) in THF (35 mL) was added $\text{PdCl}_2\text{P}(\text{Ph}_3)_2$ (290 mg, 0.40 mmol, 6 mol%) to give a yellow solution. DIPA (9.60 mL, 69.5 mmol, 10 equiv) was then added and after 10 min of stirring, CuI (130 mg, 0.70 mmol, 10 mol%) was added. The resulting brown solution was stirred for an additional 20 min. TMS-acetylene (1.50 mL, 10.3 mmol, 1.50 equiv) in THF (6 mL) was then added over 3 h through a dropping funnel. The resulting dark brown mixture was stirred at 20°C overnight. It was then diluted with ether, washed successively with a saturated aqueous NH_4Cl solution and a 1N aqueous HCl solution. The combined aqueous layers were extracted twice with ether and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *under vacuum*. The dark brown residue was dissolved in ether and filtrated through a pad of Celite/silica gel. Purification by flash chromatography on silica gel of the filtrate (petroleum ether/ether 12:1) provided 1.70 g (80%) of the expected compound (**53**) as a brown oil. An analytical sample (colorless oil) was obtained after a second flash chromatography (petroleum ether/ether 12:1).

R_f 0.60 (6:1 petroleum ether/ether).

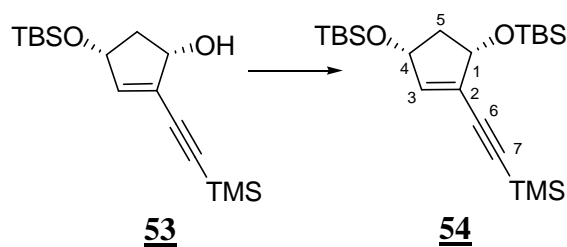
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.13-6.12 (m, 1H, H-3), 4.69-4.66 (m, 1H, H-4), 4.54-4.49 (m, 1H, H-1), 2.69 (dt, $J = 13.6, 7.2$ Hz, 1H, H-5), 2.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, OH), 1.61 (dt, $J = 13.6, 5.2$ Hz, 1H, H-5), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.205 (s, 9H, $3 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 6H, $2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 142.0 (C-3), 130.1 (C-2), 99.4, 99.3 (C-6, C-7), 76.1, 73.8 (C-1, C-4), 43.9 (C-5), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -0.14 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -4.7 ($2 \times \text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

IR (thin film) 3418 (br), 2956, 2149, 1471, 1250, 1104 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 328 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$), 311 ($\text{M} + \text{H}^+$), 251, 196 ($\text{M} - \text{OTBS} + \text{NH}_4^+$), 179 ($\text{M} - \text{OTBS} + \text{H}^+$), 90.

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}_2$: C, 61.88; H, 9.74. Found: C, 61.49; H, 9.81.

54

C₂₂H₄₄O₂Si₃
 Exact Mass: 424,26
 Mol. Wt.: 424,84
 C, 62.20; H, 10.44; O, 7.53; Si, 19.83

To a solution of alcohol **53** (1.08 g, 3.47 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL) were added Et₃N (875 μL, 5.56 mmol, 1.80 equiv) and 4-DMAP (50 mg, 0.35 mmol, 0.10 equiv). The resulting mixture was cooled to 0°C and TBSCl (840 mg, 5.56 mmol, 1.60 equiv) was added portionwise. Stirring was continued at 20°C overnight. MeOH was then added and the mixture was diluted with CH₂Cl₂ and water. The aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed successively with a 1N aqueous KHSO₄ solution, water, brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (petroleum ether/ ether 10:1) afforded 1.42 g (96%) of expected compound **54** as a golden oil. An analytical sample (colorless oil) was obtained after a second flash chromatography.

R_f 0.50 (100:1 petroleum ether/ether).

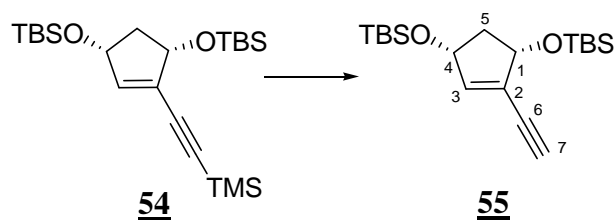
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.09-6.07 (m, 1H, H-3), 4.64-4.61 (m, 1H, H-4), 4.57-4.53 (m, 1H, H-1), 2.68 (dt, *J* = 12.9 Hz, 7.0 Hz, 1H, H-5), 1.61 (dt, *J* = 12.9 Hz, 6.4 Hz, 1H, H-5), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.19 (s, 9H, 3xSi(CH₃)), 0.14 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 141.6 (C-3), 130.1 (C-2), 100.4 (C-6), 98.2 (C-7), 75.8, 73.4 (C-1, C-4), 45.1 (C-5), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -0.18 (Si(CH₃)₃), -4.6 (Si(CH₃)), -4.7 (Si(CH₃)).

IR (thin film) 2956, 2850, 2151, 1615, 1472, 1361, 1248 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 442 (M+NH₄⁺), 425 (M+H⁺), 309, 293 (M-OTBS+H⁺).

Anal. Calcd for C₂₂H₄₂O₂Si₃: C, 62.20; H, 10.44. Found: C, 62.13; H, 10.42.

55

$C_{19}H_{36}O_2Si_2$
 Exact Mass: 352,23
 Mol. Wt.: 352,66
 C, 64.71; H, 10.29; O, 9.07; Si, 15.93

To an ice-cold solution of **54** (200 mg, 0.47 mmol) in MeOH (3 mL) was added K_2CO_3 (15 mg, ~ 0.1 mmol, 0.2 equiv). The resulting mixture was stirred overnight at 20°C. It was then concentrated under vacuum. Ether and water were added. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (100:1 petroleum ether / ether) afforded 143 mg (86%) of expected enyne **55** as a colorless oil.

R_f 0.30 (100:1 petroleum ether/ether).

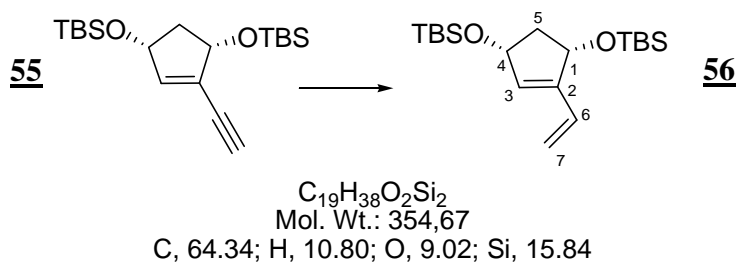
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.11 (br s, 1H, H-3), 4.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-4), 4.57 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-1), 3.02 (s, 1H, H-7), 2.70 (dt, $J = 13.0$ Hz, 7.1 Hz, 1H, H-5), 1.63 (dt, $J = 13.0$ Hz, 6.5 Hz, 1H, H-5), 0.92 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.13 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0.11 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0.08 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$), 0.07 (s, 3H, $Si(CH_3)_2$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 142.2 (C-3), 129.4 (C-2), 80.9 (C-7), 79.1 (C-6), 75.8, 73.4 (C-1, C-4), 45.1 (C-5), 25.8 ($SiC(CH_3)_3$), 18.3 ($SiC(CH_3)_3$), 18.1 ($SiC(CH_3)_3$), -4.6 ($4 \times Si(CH_3)_2$).

IR (thin film) 3313, 2929, 2886, 2857, 1472, 1463, 1361, 1257 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 370 ($M+NH_4^+$), 353 ($M+H^+$), 238 ($M-OTBS+NH_4^+$), 221 ($M-OTBS+H^+$), 133.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{36}O_2Si_2$: C, 64.71; H, 10.29. Found: C, 64.82; H, 10.35.

56

The procedure was adapted from Smith *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4658-4665 and Lionel Gentric, *Thèse de Doctorat*, Ecole Polytechnique, **2002**.

ZnBr₂ (5.50 g, 24.0 mmol) in a 100-mL flask was placed under vacuum and fused with the aid of a bunsen burner to give upon cooling 5.40 g (23.6 mmol). THF (30 mL) was then added under Ar so that the concentration reached 1.0M. Potassium metal (1.90 g, 48.0 mmol, 2.0 equiv) cut into pieces was washed with pentane. The solution of ZnBr₂ in THF was then cannulated onto the metal. A condenser was fitted and the mixture heated quickly to 60°C approximately then with caution to the melting point of potassium (63-64°C). When the metal melted, an exothermic reaction occurred and a black foam was formed. Heating was stopped at this time for 15 min. The mixture was then again heated to reflux for 2 h. *i*Pr-OH was slowly added to quench any excess of potassium metal and the solution was allowed to cool to 20°C. To a solution of enyne **55** (1.34 g, 3.80 mmol) in THF / MeOH / H₂O (7 / 5 / 2) were added 14.3 mL (11.4 mmol, 3 equiv) of the above zinc suspension in THF. The resulting mixture was then refluxed for 2 h. After cooling, it was filtered through a pad of Celite, diluted with ether and water. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (petroleum ether/ether 15:1) afforded 1.24 g (92%) of expected diene **56** as a light yellow oil. An analytical sample (colorless oil) was obtained after a second flash chromatography.

R_f 0.70 (100:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.35 (dd, *J* = 17.6, 11.2 Hz, 1H, H-6), 5.78 (br s, 1H, H-3), 5.56 (dd, *J* = 17.6, 1.2 Hz, 1H, H-7), 5.18 (dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz, 1H, H-7), 4.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-4), 4.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-1), 2.70 (dt, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 1H, H-5), 1.61 (dt, *J* = 13.0, 5.6 Hz, 1H, H-5), 0.90 (s, 18H, 2×SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)).

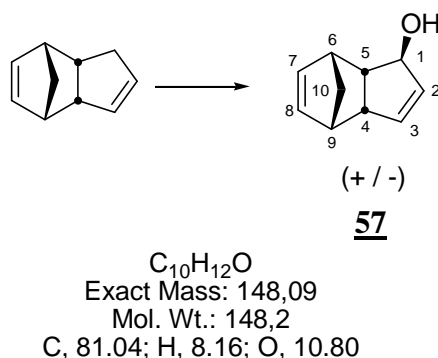
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 145.2 (C-2), 133.0 (C-3 or C-6), 131.0 (C-6 or C-3), 116.9 (C-7), 74.2, 73.4 (C-1, C-4), 45.7 (C-5), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -3.9 (Si(CH₃)), -4.7 (2×Si(CH₃)), -4.8 (2×Si(CH₃)).

IR (thin film) 2929, 2886, 2856, 1472, 1362, 1255, 1070 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 372 (M+NH₄⁺), 355 (M+H⁺), 223 (M-OTBS+H⁺), 133.

Anal. Calcd for C₁₉H₃₈O₂Si₂: C, 64.34; H, 10.80. Found: C, 64.51; H, 10.92.

57



Allylic alcohol **57** was prepared following the procedure described by Rosenblum *et al* *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3179-3181.

To a solution of cyclopentadiene-dimer (42.8 g, 0.32 mol) in 80 mL of 5:1 dioxane / water was added KH₂PO₄ (2.2 g, 16 mmol, 0.05 equiv) followed by SeO₂ (18 g, 0.16 mol, 0.5 equiv). The resulting mixture was refluxed for 4.5 h. The dark brown mixture was allowed to cool to 20°C. It was filtered through a cake of Celite and silica gel followed by ether and water washings. The organic phase dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting dark-brown oil was then distilled (oil bath 140°C, 80°C atop the distillation head : ~1 mbar) to give 7.2 g (30%) of expected allylic alcohol **57** as a yellow oil that turned into a white solid.

R_f 0.38 (1:1 petroleum ether/ether).

Mp: 73-75°C (Litt⁷ : 72-72.5°C).

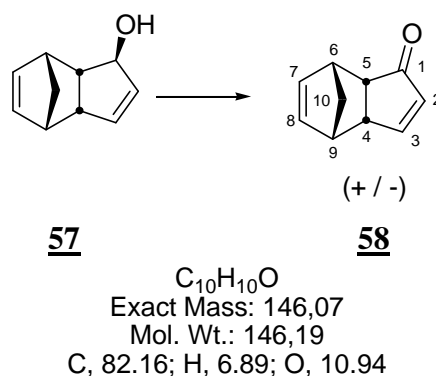
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.94 (dd, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 1H, H-8), 5.84 (dd, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 1H, H-7), 5.78-5.77 (m, 1H, H-2), 5.61-5.60 (m, 1H, H-3), 4.08-4.07 (m, 1H, H-1), 3.40-3.36 (m, 1H, H-5), 3.06 (br s, 1H, H-9), 2.81-2.79 (m, 1H, H-6), 2.54 (ddd, *J* = 5.2, 4.4, 2.4 Hz, 1H, H-4), 2.20 (br s, 1H, OH), 1.56 (dt, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H, H-10), 1.40 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-10).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 137.8 (C-2), 135.3 (C-7), 134.4 (C-3), 133.1 (C-8), 78.9 (C-1), 54.5 (C-5), 53.3 (C-4), 51.1 (C-10), 44.6 (C-9), 44.5 (C-6).

IR (CCl₄) 3052, 2969 (br), 1340, 1030, 1007 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 149 (M+H⁺), 131 (M-H₂O+H⁺).

⁷ Takano, S.; Inomata, K.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1989**, 5, 271-272.

58

Enone **58** was prepared according to a procedure reported by Takano *et al Synlett* **1991**, 636 - 638.

To a solution of allylic alcohol **57** (4.5 g, 30 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) was added portionwise a 1:1 mixture of PCC / Celite (10 g, 45 mmol, 1.5 equiv) at 0°C. After 2 h, the mixture was filtered through a pad of Celite and silica gel. Flash chromatography on silica gel (19 cmx5.5 cm, petroleum ether/ether 2:1) afforded 3.6 g (81%) of expected enone **58** as a white solid. Recrystallization was achieved from Et_2O / hexanes to afford colorless plates.

R_f 0.50 (2:1 petroleum ether/ether).

Mp: 60-61°C. (Litt⁸ : 59-59.5°C)

¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.39 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H, H-3), 5.98-5.94 (m, 2H, H-2, H-7), 5.78 (ddm, $J = 5.7, 3.2$ Hz, 1H, H-8), 3.44-3.41 (m, 1H, H-4), 3.23 (br s, 1H, H-6), 2.99-2.98 (m, 1H, H-9), 2.82 (ddt, $J = 5.2$ Hz, 5.2 Hz 1H, H-5), 1.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-10), 1.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-10).

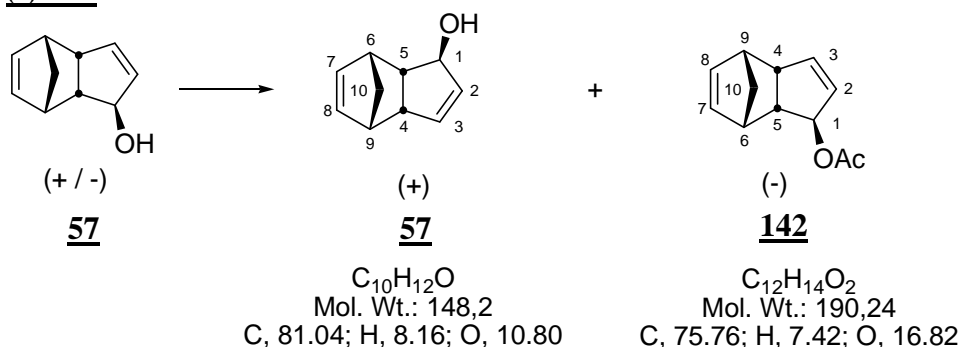
¹³C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 210.7 (C-1), 164.6 (C-3), 136.8 (C-2), 132.4 (C-7, C-8), 52.6 (C-10), 50.1 (C-5), 48.2 (C-4), 44.9 (C-6), 43.8 (C-9).

IR (thin film) 2978, 1711, 1583, 1137 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 164 ($M+NH_4^+$), 147 ($M+H^+$).

⁸ Takano, S.; Inomata, K.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Synlett* **1991**, 636-638.

(+)-57 and (-)-142



This resolution was carried out according to Takano *et al. Synlett*, **1991**, 636-638.
 Amano Pharmaceutical Enzyme Europe is thanked for a generous gift of PS lipase.

To a solution of racemic allylic alcohol (**57**) (1 g, 6.74 mmol) and vinyl acetate (6.2 mL, 67.4 mmol, 10 equiv) was added Amano lipase PS immobilized on diatomaceous earth (10% weight, 1 g). The reaction mixture was stirred for 5 days at 37°C. Flash chromatography on silica gel (22 cmx2.5 cm, petroleum ether/ether 4.5:1) afforded 616 mg (48%) of the corresponding allylic acetate as a colorless oil along with 485 mg (48%) of expected chiral allylic alcohol (+)-**57** as a white solid which was recrystallized twice from hexanes to afford 236 mg of enantiomerically enriched material as a cotton-like solid.

Mp: 70-72°C (Litt⁹ : 72-72.5°C) **[α]_D** +99.0 (*c* 1.16, CHCl₃) Litt +99 (*c* et solvant non précisés).

Other spectral data were identical to those obtained for the racemic form (+ -)-**57**.

Spectral data for allylic acetate (-)-142

R_f 0.77 (3:1 petroleum ether / ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.03 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H, H-7), 5.89 (dm, 1H, *J* = 5.4 Hz, 1H, H-3), 5.86 (dd, *J* = 5.6, 3.2 Hz, 1H, H-8), 5.57 (dt, *J* = 5.4, 2.0 Hz, 1H, H-2), 4.97-4.96 (m, 1H, H-1), 3.40-3.36 (m, 1H, H-4), 3.10 (br s, 1H, H-6), 2.83-2.82 (m, 1H, H-9), 2.60 (ddd, 7.2, 4.4, 2.4 Hz, 1H, H-5), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.58 (dt, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H, H-10), 1.40 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-10).

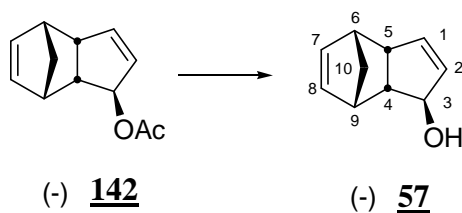
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.1 (C=O), 140.0 (C-3), 135.3 (C-8), 132.5 (C-7), 130.7 (C-2), 82.0 (C-1), 54.5 (C-4), 51.3 (C-10), 50.1 (C-5), 44.6, 44.5 (C-6, C-9), 21.3 (CH₃).

IR (thin film) 3062, 2972, 2943, 1732 (br), 1374, 1340, 1237 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 208 (M+NH₄⁺), 148 (M-OAc+NH₄⁺), 131 (M-OAc+H⁺).

⁹ Takano, et al *J. Chem. Soc.; Chem. Commun* **1989**, 5, 271-272.

(-)-57



$C_{10}H_{12}O$
 Exact Mass: 148,09
 Mol. Wt.: 148,2
 C, 81.04; H, 8.16; O, 10.80

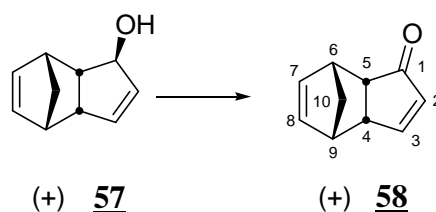
To a solution of (-)-allylic acetate **142** (616 mg, 3.24 mmol) in MeOH (4 mL) was added K_2CO_3 (225 mg, 1.60 mmol, 0.5 equiv). After 20 h of stirring at RT, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (18 cmx3.5 cm, petroleum ether/ether 2:1) afforded 616 mg (48%) of the corresponding (-)-allylic alcohol **57** (405 mg, 84%) as a white solid that was recrystallized from hexanes to afford 271 mg (56%) of enantiomerically enriched material.

$[\alpha]_D -96.2$ (*c* 0.93, $CHCl_3$) (Litt¹⁰ : -99 (*c* 0.9, $CHCl_3$))

Other physical data were identical to those obtained for the racemic form.

¹⁰ Takano, S.; Inomata, K.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Synlett*, **1991**, 636-638.

(+)-58



$C_{10}H_{10}O$
 Exact Mass: 146,07
 Mol. Wt.: 146,19
 C, 82.16; H, 6.89; O, 10.94

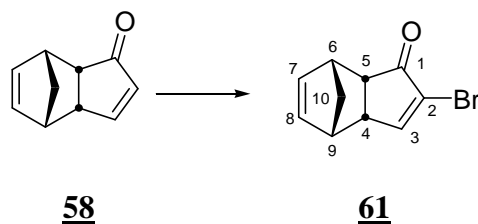
To a solution of (+)-allylic alcohol **57** (1.56 g, 10.5 mmol) in CH_2Cl_2 (45 mL) was added activated (dried overnight at 130°C prior to use) MnO_2 (6.4 g, 73.7 mmol, 7 equiv). The mixture was stirred overnight at 20°C. More MnO_2 (3.2 g, 36.9 mmol, 3.5 equiv) was then added. After stirring for 24 h, the mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (18 cmx3.8 cm, petroleum ether/ether 3:1) afforded 1.27 g (82%) of expected (+)-enone **58** as a white solid that was recrystallized twice from hexanes to afford 1.01 g (65%) of enantiomerically enriched material in > 98% ee as determined by chiral HPLC (Chiracel OJ, Hexanes:i-PrOH 99.5 / 0.5)

$[\alpha]_D^{25} +140.8$ (*c* 0.9, MeOH) (Litt¹¹ : +140.3 (*c* 0.94, MeOH))

Other physical data were identical to those obtained for the racemic form.

¹¹ Tanaka, K.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1995**, 1237-1239.

61



C₁₀H₉BrO
Exact Mass: 223,98
Mol. Wt.: 225,08
C, 53,36; H, 4,03; Br, 35,50; O, 7,11

This brominated enone **61** was prepared following a procedure reported by Paquette *et al J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3569-3570 and Zwanenburg *et al Tetrahedron* **1993**, 49, 11373-11382.

A solution of enone **58** (300 mg, 2.05 mmol) in CCl₄ (7 mL) was cooled to -15°C. 20.4 mL (2.25 mmol, 1.1 equiv) of a 0.11 M solution of Br₂ in CCl₄ was then rapidly added. Immediately thereafter, a solution of Et₃N (570 µL, 4.10 mmol, 2.0 equiv) in CCl₄ (3 mL) was quickly added. The mixture was then allowed to warm to 0°C over 1 h. Water was added. The aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (19 cmx1.2 cm, petroleum ether/ether 5:1) afforded 400 mg (87%) of expected enone **61** as a white solid.

R_f 0.50 (4:1 petroleum ether/ether).

Mp: 53-55°C. (Litt¹²: 55-56°C)

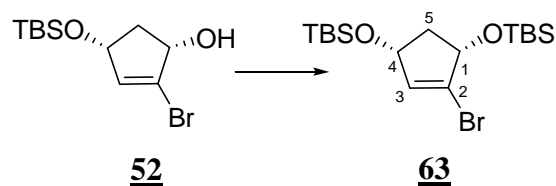
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.51 (d, *J* = 2.9 Hz 1H, H-3), 5.95 (dd, *J* = 5.6 Hz, 2.9 Hz, 1H, H-7 or H-8), 5.85 (dd, *J* = 5.6 Hz, 2.9 Hz, 1H, H-8 or H-7), 3.36 (ddd, *J* = 5.6 Hz, 4.1 Hz, 3.0 Hz, 1H, H-4), 3.29 (br s, 1H, H-9), 3.03 (br s, 1H, H-6), 2.92 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-5), 1.68 (dt, *J* = 8.7 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-10), 1.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-10).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 202.1 (C-1), 162.2 (C-3), 132.8, 132.6 (C-7, C-8), 127.4 (C-2), 52.0 (C-10), 48.5 (C-5), 46.7 (C-4), 45.2 (C-6), 44.2 (C-9).

IR (CCl₄) 1726, 1549, 1250, 1217 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 244-242 (M+NH₄⁺), 227-225 (M+H⁺).

¹² Dols, P. A.; Klunder, A. J.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1993**, 48, 11373-11383.

63

C₁₇H₃₅BrO₂Si₂
 Exact Mass: 406,14
 Mol. Wt.: 407,53
 C, 50.10; H, 8.66; Br, 19.61; O, 7.85; Si, 13.78

To an ice-cold solution of alcohol **52** (4.0 g, 13.7 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL), 4-DMAP (340 mg, 2.8 mmol, 0.2 equiv) and Et₃N (2.9 mL, 20.5 mmol, 1.50 equiv) was added portionwise TBSCl (2.70 g, 17.8 mmol, 1.30 equiv). The resulting mixture was stirred overnight at 20°C. An aqueous 1N HCl solution was then added. The aqueous phase was washed twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (petroleum ether/ether 10:1) afforded 5.51 g (99%) of bromide **63** as a light yellow oil. An analytical sample (colorless oil) was obtained after a second flash chromatography.¹³

R_f 0.55 (100:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.98-5.97 (m, 1H, H-3), 4.58-4.55 (m, 1H, H-4), 4.51-4.48 (m, 1H, H-4), 2.73 (dt, *J* = 12.8, 7.2 Hz, 1H, H-5), 1.71 (dt, *J* = 12.8, 6.0 Hz, 1H, H-5), 0.93 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 136.0 (C-3), 129.4 (C-2), 74.6, 72.8 (C-1, C-4), 44.5 (C-5), 25.5 (SiC(CH₃)₃), 17.9, 17.8 (2xSiC(CH₃)₃), -4.7 (Si(CH₃)), -4.9 (4xSi(CH₃)).

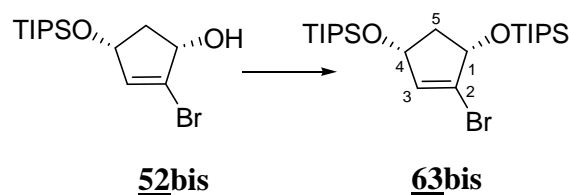
IR (thin film) 2929, 2856, 1472, 1362 1624, 1251 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 426-424 (M+NH₄⁺), 409-407 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₁₇H₃₅BrO₂Si₂: C, 50.10; H, 8.66. Found: C, 49.91; H, 8.62.

¹³ for another synthesis of **63**: Danikiewicz, W.; Jaworski, T.; Kwiatkowski, S. *Synth Commun.* **1983**, *13*, 255-264.

63bis



C₂₃H₄₇BrO₂Si₂
 Exact Mass: 490,23
 Mol. Wt.: 491,69
 C, 56.18; H, 9.63; Br, 16.25; O, 6.51; Si, 11.42

To a solution of TIPS-alcohol **52bis** (1.5 g, 4.50 mmol) and Et₃N (940 μ L, 4.90 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (15 mL) at -78°C was added dropwise TIPSOTf (1.35 mL, 4.92 mmol, 1.1 equiv). After 30 mn at this temperature, the mixture was warmed to 0°C for 2 h. MeOH was added followed by the addition of a 1.0 M aqueous HCl solution. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a plug of silica gel (18 cmx2 cm, petroleum ether/ether 100:1) afforded expected compound **63bis** (2.00 g, 94%) as a light yellow oil.

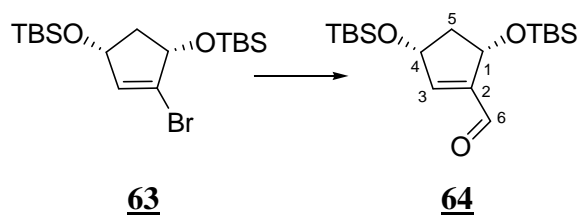
R_f 0.69 (100:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.04-6.03 (m, 1H, H-3), 4.67-4.63 (m, 2H, H-1, H-4), 2.80 (dt, *J* = 12.8, 7.2 Hz, 1H, H-5), 1.80 (dt, *J* = 12.8, 6.0 Hz, 1H, H-5), 1.11 (s, 21H, 3xSi(CH(CH₃)₂), 1.07 (s, 21H, 3xSi(CH(CH₃)₂)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 136.0 (C-3), 128.5 (C-2), 76.2, 73.0 (C-1, C-4), 46.7 (C-5), 18.1, 17.9 (2xSi(CH(CH₃)₂)), 12.3, 12.0 (2xSi(CH(CH₃)₂)).

IR (thin film) 2963, 1618, 1458, 1355, 1090 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 319-317 (M-2OTIPS+H⁺), 175.

64

C₁₈H₃₆O₃Si₂
 Exact Mass: 356,22
 Mol. Wt.: 356,65
 C, 60.62; H, 10.17; O, 13.46; Si, 15.75

To a solution of THF (50 mL) at -78°C was added 6.8 mL (11.3 mmol, 2.3 equiv) of a 1.6 M solution of *t*-BuLi in pentane. A solution of bromide **63** (2.0 g, 4.9 mmol) in THF (5 mL + 2 mL rinse) was rapidly added. After 5 min of stirring, *freshly distilled* DMF (2.30 mL, 29.4 mmol, 6.0 equiv) was rapidly added. After 30 min, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with ether. The aqueous phase was washed twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of ether in petroleum ether (1:50, 1:20) afforded 1.80 g (98%) of expected aldehyde **64** as a light yellow oil.

R_f 0.20 (200:1 petroleum ether/ether).

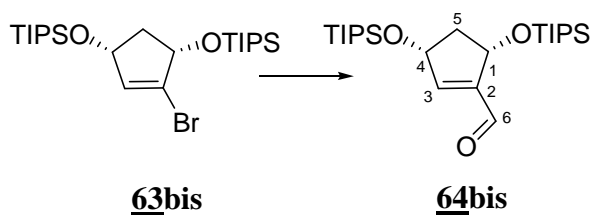
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.80 (s, 1H, H-6), 6.69 (br dd, *J* = 1.9, 1.2 Hz, 1H, H-3), 4.88-4.85 (m, 1H, H-1), 4.70 (ddt, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 0.8 Hz, 1H, H-4), 2.78 (dt, *J* = 13.3, 7.3 Hz, 1H, H-5), 1.74 (dt, *J* = 13.3, 5.9 Hz, 1H, H-5), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.14 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 193.8 (C-6), 150.4 (C-3), 147.0 (C-2), 73.1, 71.5 (C-1, C-4), 45.6 (C-5), 25.7 (2xSiC(CH₃)₃), 18.0 (2xSiC(CH₃)₃), -4.6, -4.7, -4.9 (4xSi(CH₃)).

IR (thin film) 2929, 2856, 1618, 1472, 1362, 1251 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 374 (M+NH₄⁺), 357 (M+H⁺), 225 (M-OTBS+H⁺), 133.

64bis



C₂₄H₄₈O₃Si₂
 Exact Mass: 440,31
 Mol. Wt.: 440,81
 C, 65.39; H, 10.98; O, 10.89; Si, 12.74

To a solution of THF (18 mL) at -78°C was added 2.8 mL (4.8 mmol, 2.3 equiv) of a 1.7 M solution of *t*-BuLi in pentane. A solution of bromide **63bis** (1.0 g, 2.1 mmol) in THF (2.5 mL + 2 mL rinse) was rapidly added. After 5 min of stirring, *freshly distilled* DMF (1.0 mL, 12.6 mmol, 6.0 equiv) was rapidly added. After 30 min, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with ether. The aqueous phase was washed twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of ether in petroleum ether (1:50, 1:20) afforded 630 mg (70%) of expected aldehyde **64 bis** as a light yellow oil.

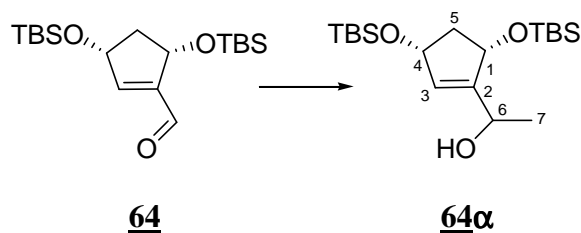
R_f 0.55 (20:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.84 (s, 1H, H-6), 6.74-6.73 (m, 1H, H-3), 5.05-5.02 (m, 1H, H-1 or H-4), 4.70 (m, 1H, H-4 or H-1), 2.85 (dt, *J* = 13.1, 7.2 Hz, 1H, H-5), 1.84 (dt, *J* = 13.1, 5.8 Hz, 1H, H-5), 1.10 (s, 21H, 3xSi(CH(CH₃)₂)), 1.09 (s, 21H, 3xSi(CH(CH₃)₂)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 193.7 (C-6), 149.9 (C-3), 146.7 (C-2), 73.1, 71.9 (C-1, C-4), 46.5 (C-5), 18.0, 17.9 (2xSi(CH(CH₃)₂)), 12.3, 12.0 (2xSi(CH(CH₃)₂)).

IR (thin film) 2945 (br), 2174, 1698, 1463, 1119 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 459 (M+NH₄⁺), 267 (M-OTIPS+H⁺).

64a

C₁₉H₄₀O₃Si₂
 Exact Mass: 372,25
 Mol. Wt.: 372,69
 C, 61.23; H, 10.82; O, 12.88; Si, 15.07

To a solution of aldehyde **64** (490 mg, 1.37 mmol) in ether (10 mL) at -78°C was added dropwise 1.40 mL (4.12 mmol, 3.0 equiv) of a 3.0 M solution of MeMgBr in ether. The reaction mixture was then warmed to -15°C and to 20°C over 2h. It was quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with ether. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ ether 8:1) afforded 440 mg (86%) of secondary alcohol **64a** as a colorless oil.

R_f 0.35 (10:1 petroleum ether/ether).

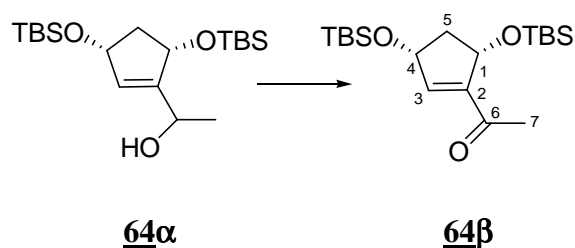
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.67-5.66 (m, 1H, H-3), 4.63-4.57 (m, 2H, H-1 or H-4 or H-6), 4.47-4.43 (m, 1H, H-4 or H-1 or H-6), 3.11 (br s, 1H, OH), 2.69 (dt, *J* = 12.7, 6.8 Hz, 1H, H-5), 1.63 (dt, *J* = 12.7, 6.8 Hz, 1H, H-5), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.90 (s, 18H, 2×SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.1 (C-2), 128.9 (C-3), 76.2, 73.1 (C-1, C-4), 65.1 (C-6), 46.0 (C-5), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 20.8 (C-7), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 17.8 (SiC(CH₃)₃), -4.1 (Si(CH₃)), -4.6 (2×Si(CH₃)), -5.1 (Si(CH₃)).

IR (thin film) 3446 (br), 2927, 2710, 1472, 1363, 1259 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 390 (M+NH₄⁺), 373 (M+H⁺), 276, 258 (M-OTBS+NH₄⁺), 241 (M-OTBS+H⁺).

64β



C₁₉H₃₈O₃Si₂
 Exact Mass: 370,24
 Mol. Wt.: 370,67
 C, 61.56; H, 10.33; O, 12.95; Si, 15.15

To a solution of alcohol **64α** (47 mg, 0.13 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at 0°C was added 110 mg of a 1:1 mixture of PCC (55.0 mg, 0.26 mmol, 2.0 equiv) and Celite. The resulting mixture was then allowed to warm to 20°C over 4 h. It was then filtered through a pad of Celite and the filtrate was diluted with water and CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (petroleum ether/ ether 8:1) afforded 34 mg (72%) of the expected methyl ketone **64β** as a colorless oil.

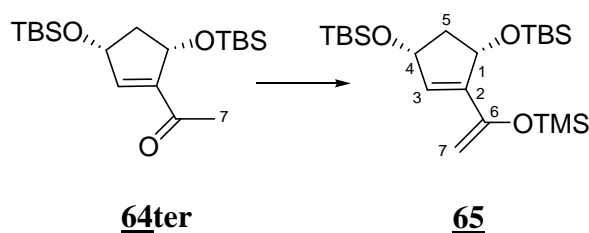
R_f 0.30 (20:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.50 (br s, 1H, H-3), 4.88-4.85 (m, 1H, H-1 or H-4), 4.66-4.62 (m, 1H, H-4 or H-1), 2.72 (dt, *J* = 13.2, 7.3 Hz, 1H, H-5), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.67 (dt, *J* = 13.2, 5.8 Hz, 1H, H-5), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 196.8 (C-6), 147.0 (C-2), 143.8 (C-3), 73.0, 72.6 (C-1, C-4), 45.0 (C-5), 28.0 (C-7), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), -4.8 (Si(CH₃)), -4.9 (4xSi(CH₃)).

IR (thin film) 2929, 2856, 1686, 1625, 1472, 1361, 1255 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 388 (M+NH₄⁺), 371 (M+H⁺), 239 (M-OTBS+H⁺), 133.

65

C₂₂H₄₆O₃Si₃
 Exact Mass: 442,28
 Mol. Wt.: 442,86
 C, 59.67; H, 10.47; O, 10.84; Si, 19.03

To a solution of ketone **64ter** (177 mg, 480 μ mol) in CH₂Cl₂ (3.5 mL) and Et₃N (240 μ L, 1.67 mmol, 3.0 equiv) at -78°C was added TMSOTf (187 μ L, 1.20 mmol, 2.5 equiv). After 3 h, methanol was added followed by water. The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (petroleum ether/ ether 10:1) afforded expected enol ether **65** (160 mg, 76%) as a yellow oil, slightly unstable on silica gel.

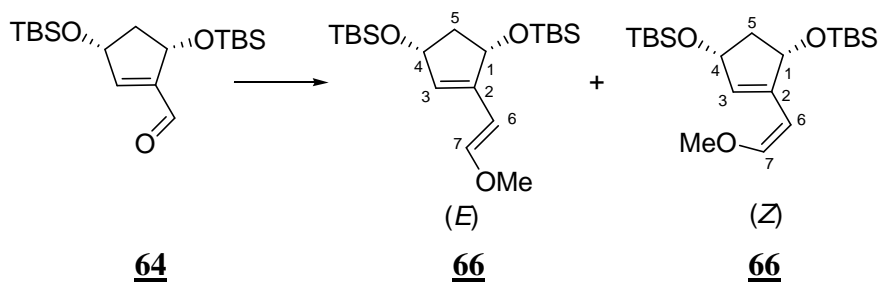
R_f 0.60 (50:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.95 (br d, J = 1.6 Hz 1H, H-3), 4.76-4.73 (m, 1H, H-1 or H-4), 4.72 (m, 1H, H-7), 4.63-4.60 (m, 1H, H-4 or H-1), 4.40 (s, 1H, H-7), 2.69 (dt, J = 13.2 Hz, 7.2 Hz, 1H, H-5), 1.70 (dt, J = 13.2 Hz, 5.4 Hz, 1H, H-5), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.23 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.7 (C-2), 144.4 (C-6), 132.8 (C-3), 95.3 (C-7), 73.6, 73.1 (C-1, C-4), 45.6 (C-5), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (Si(CH₃)₃), 18.0 (Si(CH₃)₃), 0.08 (Si(CH₃)₃), -3.7 (Si(CH₃)), -4.5 (2xSi(CH₃)), -4.8 (Si(CH₃)).

IR (thin film) 2957, 2887, 2858, 1593, 1472, 1362, 1252, 1131, 1090 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 460 (M+NH₄⁺), 444 (M+H⁺), 370, 310 (M-OTBS+H⁺), 133.

66

$C_{20}H_{40}O_3Si_2$
 Exact Mass: 384,25
 Mol. Wt.: 384,7
 C, 62.44; H, 10.48; O, 12.48; Si, 14.60

To a suspension of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (1.4 g, 4.2 mmol, 3.0 equiv) in THF (10 mL) at 0°C was added *t*BuOK (470 mg, 4.2 mmol, 3.0 equiv). The resulting dark-orange mixture was stirred for 1 min and a solution of aldehyde **64** (500 mg, 1.40 mmol) in THF (3 mL + 1 mL rinse) was rapidly cannulated. After 20 min of stirring, the reaction mixture was quenched by the addition of water and diluted with ether. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (17 cmx4.5 cm, gradient of ether in petroleum ether 1:75, 1: 70, 1:50) provided 248 mg (46%) of the expected (*E*)-diene **66** as the first eluting fraction as a light yellow oil (fairly stable on silica gel and when stored in the fridge) and 149 mg (28%) of the corresponding (*Z*)-diene **66** as a low-melting white solid.

Spectra data for (*E*)-diene :

R_f 0.40 (75:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.99 (d, J = 12.9 Hz, 1H, H-6), 5.52 (br s, 1H, H-3), 5.47 (d, J = 12.9 Hz, 1H, H-7), 4.68-4.65 (m, 1H, H-1 or H-4), 4.64-4.61 (m, 1H, H-4 or H-1), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 2.67 (dt, J = 12.9 Hz, 7.1 Hz, 1H, H-5), 1.64 (dt, J = 12.9 Hz, 5.6 Hz, 1H, H-5), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 150.8 (C-3), 142.8 (C-2), 128.0 (C-6), 99.4 (C-7), 74.8, 73.6 (C-1, C-4), 56.2 (OCH₃), 45.6 (C-5), 25.8 (2xSiC(CH₃)₃), 18.0 (2xSiC(CH₃)₃), -3.8 (2xSi(CH₃)₂), -4.6 (2xSi(CH₃)).

IR (thin film) 2929, 2856, 1652, 1472, 1362, 1252, 1064 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH₃) m/z 385 (M+H⁺), 253 (M-OTBS+H⁺).

Partie expérimentale

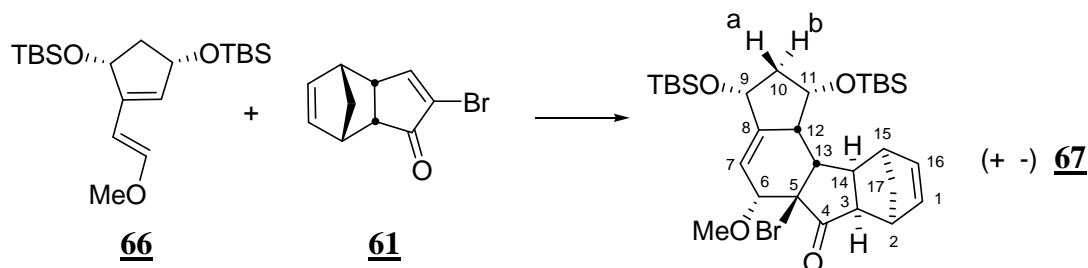
Spectra data for (Z)-diene :

R_f 0.30 (75:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-6), 6.10 (br s, 1H, H-3), 4.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-7), 4.70-4.66 (m, 1H, H-1 or H-4), 4.50-4.47 (m, 1H, H-4 or H-1), 3.75 (s, 1H, C-7-OMe), 2.60 (dt, *J* = 12.8, 7.0 Hz, 1H, H-5), 1.54 (dt, *J* = 12.8, 6.5 Hz, 1H, H-5), 0.91 (s, 18H, 2×SiC(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.1 (C-3), 144.0 (C-2), 129.1 (C-6), 99.8 (C-7), 76.0, 75.4 (C-1, C-4), 56.1 (C-7-OCH₃), 45.8 (C-5), 25.9 (2×SiC(CH₃)₃), 18.2 (2×Si(CH₃)₃), -3.8 (2×Si(CH₃)), -4.6 (2×Si(CH₃)).

67



$C_{30}H_{49}BrO_4Si_2$
Exact Mass: 608,24
Mol. Wt.: 609,78
C, 59.09; H, 8.10; Br, 13.10; O, 10.50; Si, 9.21

Thermal reaction :

A degassed (freeze-thaw-pump cycles) solution of diene **66** (629 mg, 1.64 mmol) and bromide **61** (405 mg, 1.80 mmol, 1.0 equiv) in toluene (8 mL) was refluxed for 40 h under argon. The mixture was concentrated and directly purified by flash chromatography on silica gel (16 cmx2.0 cm, petroleum ether/ether 40:1) to yield 716 mg (72%) of **67** as a colorless oil.

Lewis-Acid catalyzed reaction

To a solution of diene **66** (50 mg, 130 μ mol, 1.0 equiv) and bromide **61** (30 mg, 130 μ mol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 (800 μ L) at $-78^\circ C$ was added 80 μ L (142 μ mol, 1.80 equiv) of a 1.8 M solution of Et_2AlCl in toluene. The resulting yellow solution was stirred at $-78^\circ C$ for 2 h. Water was added and the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 . The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (petroleum ether/ ether 50:1) afforded 21 mg (27% yield -52% corrected) of expected product **67** as a colorless oil along with 15 mg (50% recovery) of starting enone **61**.

R_f 0.30 (20:1 petroleum ether/ether).

Mp: 131-132 $^\circ C$.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.26 (dd, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 1H, H-1), 6.09 (dd, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 1H, H-16), 5.70-5.69 (m, 1H, H-7), 4.58-4.51 (m, 2H, H-9, H-11), 4.19-4.18 (m, 1H, H-6), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 3.19 (br s, 1H, H-15), 3.15 (br s, 1H, H-2), 2.99 (dd, $J = 11.0, 4.5$ Hz, 1H, H-3), 2.70-2.69 (m, 1H, H-12), 2.55 (ddd, $J = 11.0, 7.6, 3.9$ Hz, 1H, H-14), 2.30 (dt, $J = 11.3, 6.7$ Hz, 1H, H-10-a), 2.11 (dd, $J = 7.6, 4.1$ Hz, 1H, H-13), 1.73 (q, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-10-b), 1.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-17), 1.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-17), 0.95 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.93 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.16 (s, 3H, $Si(CH_3)$), 0.14 (s, 3H, $Si(CH_3)$), 0.13 (s, 3H, $Si(CH_3)$), 0.11 (s, 3H, $Si(CH_3)$).

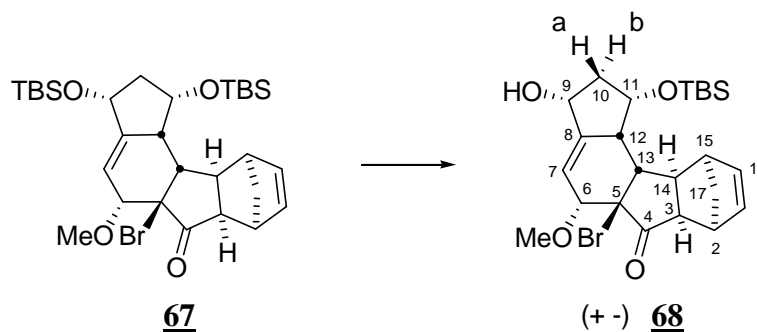
Partie expérimentale

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 206.3 (C-4), 149.2 (C-8), 138.3 (C-1), 135.4 (C-16), 119.2 (C-7), 85.1 (C-6), 78.6 (C-5), 71.4 (C-9), 70.5 (C-11), 59.8 (OCH_3), 54.1 (C-3), 51.1 (C-17), 50.4 (C-13), 45.6 (C-15), 44.2 (C-2), 44.1 (C-10), 43.2 (C-14), 41.9 (C-12), 26.2 (SiCH_3), 25.9 (SiCH_3), 18.7 ($2\times\text{SiCH}_3$), -4.7 ($4\times\text{SiCH}_3$).

IR (CCl_4) 2955, 2928, 2856, 1756, 1710, 1471, 1257 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 628-626 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 611-609 ($\text{M}+\text{H}^+$), 546-544 ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_5+\text{H}^+$), 499-497 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{NH}_4^+$), 326, 253.

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{BrO}_4\text{Si}_2$: C, 59.09; H, 8.10. Found: C, 58.73; H, 8.29.

68

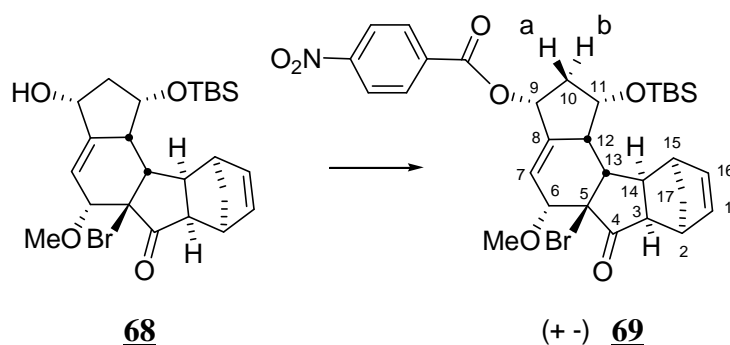
C₂₄H₃₅BrO₄Si
 Exact Mass: 494,15
 Mol. Wt.: 495,52
 C, 58.17; H, 7.12; Br, 16.13; O, 12.92; Si, 5.67

To a solution of Diels-Alder adduct **67** (43 mg, 70 μ mol) in THF (1 mL) was added TBAF-3H₂O (88 mg, 0.28 mmol, 4.0 equiv). The resulting solution was stirred at 20°C for 2.5 h. It was then concentrated *in vacuo* and directly purified by flash chromatography on silica gel (15 cmx1.2 cm, petroleum ether/ethyl acetate 2:1) to afford 17 mg (63%) of mono-deprotected adduct **68** as an oil.

R_f 0.56 (2:1 petroleum ether / ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.27 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H, H-1), 6.10 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 1H, H-16), 5.87-5.85 (m, 1H, H-7), 4.67-4.56 (m, 2H, H-9, H-11), 4.20-4.18 (m, 1H, H-6), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 3.18 (br s, 2H, H-2, H-15), 3.03 (dd, J = 10.8, 4.5 Hz, 1H, H-3), 2.75-2.73 (m, 1H, H-12), 2.57 (ddd, J = 10.8, 7.6, 3.6 Hz, 1H, H-14), 2.42 (dt, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H, H-10-a), 2.12 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H, H-13), 1.78 (q, J = 12.2 Hz, 1H, H-10-b), 1.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-17), 1.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-17), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.17 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.16 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 206.7 (C-4), 148.8 (C-8), 138.2 (C-1), 135.4 (C-16), 119.2 (C-7), 84.1 (C-6), 77.8 (C-5), 71.4, 71.1 (C-9, C-11), 59.8 (OCH₃), 54.3 (C-3), 51.2 (C-17), 49.6 (C-13), 45.7 (C-15), 44.2 (C-2), 44.1 (C-10), 43.0 (C-14), 42.5 (C-12), 26.2 (SiC(CH₃)), 18.6 (Si(CH₃)), -4.4, -4.7 (2xSi(CH₃)).

69

C₃₁H₃₈BrNO₇Si
 Exact Mass: 643,16
 Mol. Wt.: 644,63
 C, 57.76; H, 5.94; Br, 12.40; N, 2.17; O, 17.37; Si, 4.36

To a solution of alcohol **68** (11 mg, 22 μ mol) in pyridine (250 μ L) was added a crystal of 4-DMAP and p-nitrobenzoic acyl chloride (8 mg, 66 μ mol, 3.0 equiv). The resulting mixture was stirred for 40 h. CH₂Cl₂ and a 1.0 N aqueous HCl solution were added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (8 cmx1.4 cm, petroleum ether/ether 1:1) afforded 8 mg (56%) of expected adduct **69** as a white solid.

Recrystallization from hexanes afforded **69** as white needles suitable for X-Ray analysis.

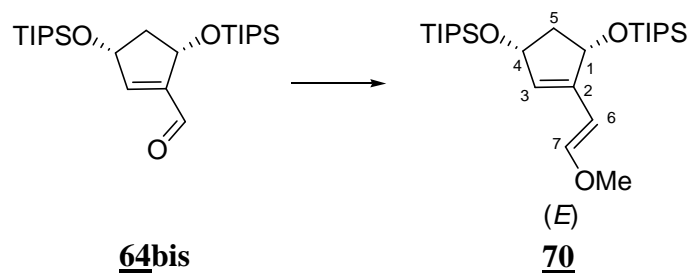
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-ar), δ 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-ar), 6.30 (dd, J = 5.4, 3.2 Hz, 1H, H-1), 6.13 (dd, J = 5.4, 2.8 Hz, 1H, H-16), 5.81-5.80 (m, 2H, H-7, H-9), 4.73 (ddd, J = 10.8, 9.2, 6.8 Hz, 1H, H-11), 4.24-4.22 (m, 1H, H-6), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.24-3.21 (m, 2H, H-2, H-15), 3.06 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H, H-3), 2.86-2.82 (m, 1H, H-12), 2.74 (dt, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H, H-10-a), 2.60 (ddd, J = 11.2, 7.6, 3.6 Hz, 1H, H-14), 2.20 (dd, J = 7.6, 4.2 Hz, 1H, H-13), 1.96 (q, J = 11.3 Hz, 1H, H-10-b), 1.61 (m, 1H, H-17), 1.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-17), 0.96 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.19 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.17 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 205.7 (C-4), 164.4 (C=O), 150.7 (Cq-ar), 143.9 (C-8), 138.4, 135.6, 135.2, 130.9, 123.7 (C-ar, C-1, C-16), 121.2 (C-7), 84.4 (C-6), 77.4 (C-5), 73.6 (C-9), 70.7 (C-11), 60.2 (OCH₃), 54.3 (C-3), 51.3 (C-17), 50.2 (C-13), 45.7 (C-15), 44.3 (C-2), 43.3 (C-10), 42.2 (C-14), 40.7 (C-12), 26.2 (SiC(CH₃)₃), 18.7 (Si(CH₃)), -4.7, -4.6 (2xSi(CH₃)).

Table 1. Crystal data for **69**

Compound	jaf
Molecular formula	C ₃₁ H ₃₈ BrNO ₇ Si
Molecular weight	644.62
Crystal habit	colorless plate
Crystal dimensions(mm)	0.22x0.06x0.01
Crystal system	triclinic
Space group	Pbar1
a(Å)	11.8790(10)
b(Å)	13.7380(10)
c(Å)	20.3920(10)
α(°)	95.9700(10)
β(°)	104.5100(10)
γ(°)	102.9700(10)
V(Å ³)	3093.9(4)
Z	4
d(g·cm ⁻³)	1.384
F(000)	1344
μ(cm ⁻¹)	1.414
Absorption corrections	multi-scan ; 0.7461 min, 0.9916 max
Diffractionmeter	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	25.02
HKL ranges	-14 14 ; -15 16 ; -24 24
Reflections measured	16916
Unique data	10861
Rint	0.0413
Reflections used	5892
Criterion	I > 2σ(I)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	746
Reflections / parameter	7
wR2	0.1468
R1	0.0558
Weights a, b	0.0663 ; 0.0000
GoF	0.961
difference peak / hole (e Å ⁻³)	0.774(0.072) / -0.737(0.072)

Note: The data at hand did not allow to model the disorder of the Si2 substituents indicated by the exceedingly large thermal parameters of carbon atoms C57 to C62.

70

C₂₆H₅₂O₃Si₂
 Exact Mass: 468,35
 Mol. Wt.: 468,86
 C, 66.60; H, 11.18; O, 10.24; Si, 11.98

To a suspension of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (1.90 g, 5.5 mmol, 5.0 equiv) in THF (10 mL) at 0°C was added ^tBuOK (620 mg, 5.5 mmol, 5.0 equiv). The resulting dark-orange mixture was stirred for 1 min and a solution of aldehyde **64bis** (473 mg, 1.10 mmol) in THF (2 mL + 1 mL rinse) was rapidly cannulated. After 20 min of stirring, the reaction mixture was quenched by the addition of water and diluted with ether. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (16 cmx4 cm, gradient of ether in petroleum ether 1:70, 1: 60, 1:50) provided 124 mg (25%) of expected (*E*)-diene **70** as the first eluting fraction as a light yellow oil (fairly stable on silica gel and when stored in the fridge) and 255 mg (52%) of a mixture of (*E*) and (*Z*) diastereoisomers.

Only spectra data of the (*E*)-diene are reported below.

R_f 0.68 (50:1 petroleum ether/ether).

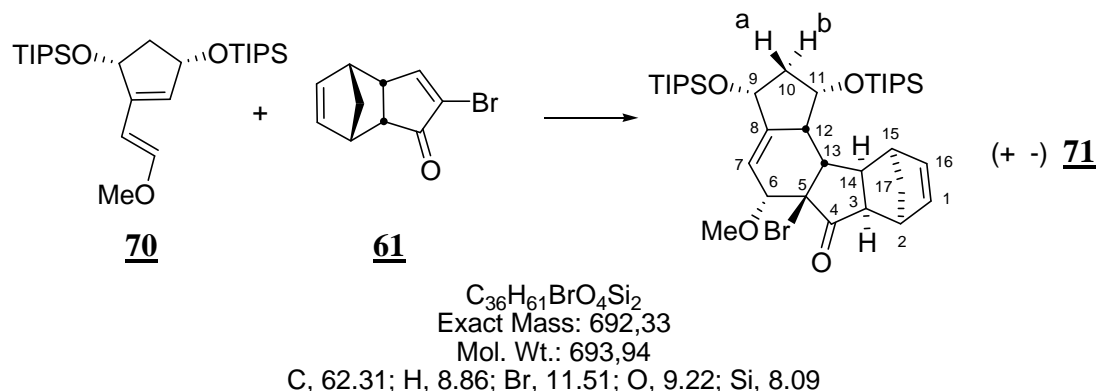
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.04 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-6), 5.63 (br s, 1H, H-7), 5.50 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-7), 4.77 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-1 or H-4), 4.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-4 or H-1), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 2.76 (dt, *J* = 12.9 Hz, 7.0 Hz, 1H, H-5), 1.74 (dt, *J* = 12.9 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-5), 1.11 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃), 1.08 (s, 21H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.6 (C-3), 143.0 (C-2), 128.5 (C-6), 99.1 (C-7), 75.3, 73.4 (C-1, C-4), 56.0 (OCH₃), 46.1 (C-5), 18.0 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.0 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.6 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.1 (Si(CH(CH₃)₂)₃).

IR (thin film) 3051, 2941, 1464 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 469 (M+H⁺), 426, 295, 279, 263.

71



A degassed (freeze-thaw pump cycles) solution of diene **70** (242 mg, 0.55 mmol) and bromide **61** (125 mg, 0.55 mmol, 1.0 equiv) in toluene (3 mL) was refluxed for 15 h under argon. The mixture was concentrated (half the volume) and directly purified by flash chromatography on silica gel (17 cmx4.0 cm, petroleum ether/ether 50:1) to afford 137 mg (36%) of **71** as a colorless oil along with 67 mg of an aromatized product whose structure has not been fully determined.

R_f 0.36 (20:1 petroleum ether/ether).

Mp: 109-110°C.

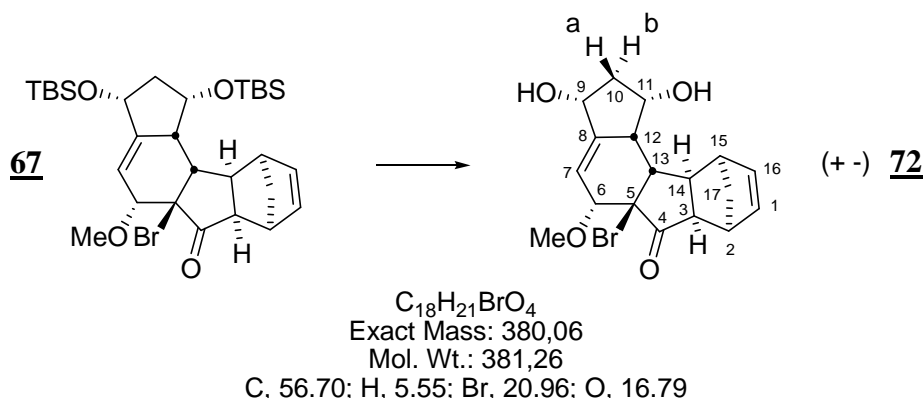
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.27 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H, H-1), 6.09 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H, H-16), 5.81-5.80 (m, 1H, H-7), 4.72-4.69 (m, 1H, H-9), 4.58 (ddd, *J* = 11.4, 9.2, 6.4 Hz, 1H, H-11), 4.20-4.19 (m, 1H, H-6), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (br s, 1H, H-15), 3.15 (br s, 1H, H-2), 2.98 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H, H-3), 2.74-2.71 (m, 1H, H-12), 2.59 (ddd, *J* = 10.8, 7.2, 3.6 Hz, 1H, H-14), 2.44 (dt, *J* = 11.4, 6.4 Hz, 1H, H-10), 2.21 (dd, *J* = 7.2, 3.8 Hz, 1H, H-13), 1.81 (q, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-10), 1.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-17), 1.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-17), 1.12 (s, 21H, 3xSi(CH(CH₃)₂)), 1.11 (s, 21H, 3xSi(CH(CH₃)₂)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 206.3 (C-4), 149.5 (C-8), 138.5 (C-1), 135.5 (C-16), 119.8 (C-7), 85.3 (C-6), 78.8 (C-5), 71.3 (C-9), 70.2 (C-11), 59.9 (OCH₃), 54.1 (C-3), 51.4 (C-17), 50.7 (C-13), 45.7 (C-15), 44.4 (C-10), 44.3 (C-2), 43.6 (C-14), 42.5 (C-12), 18.3, 18.2, 18.0, 17.7 (SiCH(CH₃)₂), 12.3 (SiCH(CH₃)₂), 12.2 (SiCH(CH₃)₂).

IR (CCl₄) 2945, 2867, 1756, 1463, 1101 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 713-711 (M+NH₄⁺), 695-693, (M+H⁺), 631-629, 597, 521-519 (M-OTIPS+H⁺), 406, 295 (M-2OTIPS+NH₄⁺).

Anal. Calcd for C₃₆H₆₁BrO₄Si₂: C, 62.31; H, 8.86. Found: C, 62.35; H, 8.92.

72

A solution of Diels-Alder adduct **67** (110 mg, 0.18 mmol) in 1.5 mL of a 5:95 mixture of HF/CH₃CN was stirred for 6 h. A saturated aqueous NaHCO₃ solution was then added followed by ether. The aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (12 cm×1.2 cm, petroleum ether/ethyl acetate 1:1) afforded 12 mg of mono-deprotected product **68** (13%) and 47 mg (68%, 79% corrected) of expected diol **72** as a white powder.

A single crystal of suitable size was grown for X-Ray studies by dissolving 20 mg of this solid in ethyl acetate and allowing the solvent to evaporate slowly under ambient conditions.

R_f 0.35 (1:1 petroleum ether / ethyl acetate)

Mp: 130-131°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.27 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H, H-1), 6.18 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 1H, H-16), 6.11-6.10 (m, 1H, H-7), 4.73 (br s, 1H, H-9), 4.59 (br s, 1H, H-11), 4.14 (m, 1H, H-6), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.25 (br s, 1H, H-2), 3.15 (br s, 1H, H-15), 2.94 (dt, J = 9.4, 3.6 Hz, 1H, H-14), 2.60-2.57 (m, 1H, H-12), 3.14 (dd, J = 10.8, 3.4 Hz, 1H, H-3), 2.17 (dd, J = 9.4, 6.0 Hz, 1H, H-13), 2.10-2.08 (m, 2H, H-10), 1.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-17), 1.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-17).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 206.7 (C-4), 147.5 (C-8), 137.0, 136.0 (C-1, C-16), 120.5 (C-7), 81.1 (C-6), 76.0 (C-5), 74.4 (C-11), 72.5 (C-9), 59.5 (OCH₃), 54.4 (C-3), 52.0 (C-17), 47.3 (C-13), 46.4 (C-15), 44.6 (C-2), 44.1 (C-12), 43.7 (C-10), 42.0 (C-14).

IR (CCl₄) 2957, 2927, 2856, 1735, 1260, 1099 cm⁻¹.

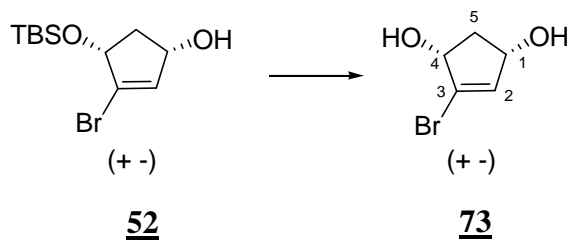
MS (GC, CI NH₃) m/z 400-398 (M+NH₄⁺), 334-332 (M-C₅H₆+NH₄⁺), 316-314 (M-C₅H₆+H⁺), 287, 270-268, 157, 140.

HRMS Calcd for C₁₈H₂₁O₄⁷⁹BrNa: [M+Na⁺]. 403.0521. Found: 403.0525.

Crystal data for **72**

Compound	jaf389
Molecular formula	C ₁₈ H ₂₁ BrO ₄
Molecular weight	381.26
Crystal habit	colorless needle
Crystal dimensions(mm)	0.22x0.18x0.08
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a(Å)	9.1750(10)
b(Å)	15.3160(10)
c(Å)	11.4560 (10)
β(°)	102.2600(10)
V(Å ³)	1573.1(2)
Z	4
d(g·cm ⁻³)	1.610
F000	784
μ(cm ⁻¹)	2.632
Absorption corrections	multi-scan; 0.5952 min, 0.8171 max
Maximum θ(°)	30.01
HKL ranges	-12 12; -19 21; -16 16
Reflections measured	7595
Unique data	4570
Rint	0.023
Reflections used	3526
Criterion	>2sigma(I)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	215
Reflections/parameter	16
wR2	0.0965
R1	0.0342
Weights a, b	0.0467; 0.0744
GoF	1.058
difference peak/hole (eÅ ⁻³)	0.572(0.077)/-0.560(0.077)

73



$\text{C}_5\text{H}_7\text{BrO}_2$
 Exact Mass: 177,96
 Mol. Wt.: 179,01
 C, 33.55; H, 3.94; Br, 44.64; O, 17.88

To a solution of **52** (2.0 g, 6.85 mmol) in THF (35 mL) at RT was added TBAF.3H₂O (3.2 g, 10.3 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was stirred for 2h at RT. It was then concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (18 cmx2.4 cm, petroleum ether/ethyl acetate 1:2) afforded 1.02 g (83%) of expected diol as a brown solid. Recrystallization was achieved from ethyl acetate to afford **73** as a white solid.

R_f 0.45 (AcOEt).

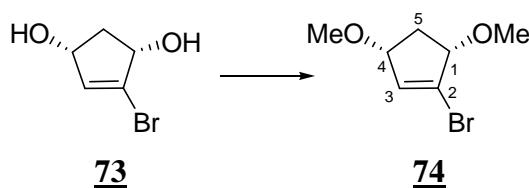
Mp: 84-86°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.16 (br d, J = 4.5 Hz, 1H, H-2), 4.61 (br s, 1H, H-4), 4.55-4.48 (m, 1H, H-1), 2.94-2.93 (br s, 1H, OH), 2.66 (br s, 1H, OH), 2.84 (dt, J = 14.6, 7.2 Hz, 1H, H-5), 1.75 (dt, J = 14.6, 4.0 Hz, 1H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 136.1 (C-2), 131.1 (C-3), 77.1, 73.5 (C-1, C-4), 42.8 (C-5).

IR (CCl₄) 3311 (br), 1327, 1014 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 198-196 (M+NH₄⁺), 180-178 (M+H⁺), 99.

74

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrO}_2$
 Exact Mass: 205,99
 Mol. Wt.: 207,07
 C, 40.60; H, 5.35; Br, 38.59; O, 15.45

A solution of diol **73** (1.5 g, 8.4 mmol) in DMF (20 mL) was added dropwise to a cold (0°C) suspension of NaH (50% in mineral oil, 1.2 g, 25.1 mmol, 3.0 equiv) in DMF (20 mL) over 30 min. The resulting mixture was stirred at this temperature for 1 hr. Methyl iodide (8.0 mL, 0.126 mol, 15.0 equiv) was then added dropwise and the mixture was allowed to warm to RT for 3 hr. It was then quenched by the slow addition of water and diluted with ether. The aqueous phase was washed twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (12 cmx2.8 cm, petroleum ether/ether 10:1) provided 1.39 g (80%) of expected protected compound **74** as a light yellow oil.

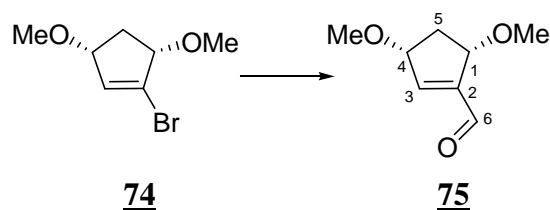
R_f 0.25 (10:1 petroleum ether/ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.22-6.21 (m, 1H, H-3), 4.24-4.21 (m, 1H, H-1 or H-4), 4.18-4.15 (m, 1H, H-4 or H-1), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 2.60 (dt, $J = 14.0, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 1.76 (dt, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 134.4 (C-3), 128.3 (C-2), 84.1, 81.0 (C-1, C-4), 55.6, 55.4 (2OCH_3), 35.7 (C-5).

IR (thin film) 2987, 2930, 2828, 1620, 1358, 1101 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 209-207 ($\text{M}+\text{H}^+$).

75

C₈H₁₂O₃
 Exact Mass: 156,08
 Mol. Wt.: 156,18
 C, 61.52; H, 7.74; O, 30.73

To a solution of THF (60 mL) at -78°C was added 8.5 mL (14.4 mmol, 2.3 equiv) of a 1.7 M solution of *t*-BuLi in pentane. A solution of bromide **74** (1.30 g, 6.25 mmol) in THF (6 mL + 2 mL rinse) was rapidly added. After 5 min of stirring, *freshly distilled* DMF (3.0 mL, 37.5 mmol, 6.0 equiv) was rapidly added. After 30 min, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with ether. The aqueous phase was washed twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel with a gradient of ether in petroleum ether (1:2, 2:1) afforded 275 mg (28%, unoptimized) of expected aldehyde **75** as a dark orange oil.

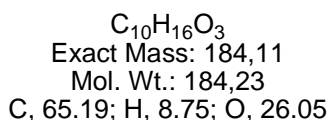
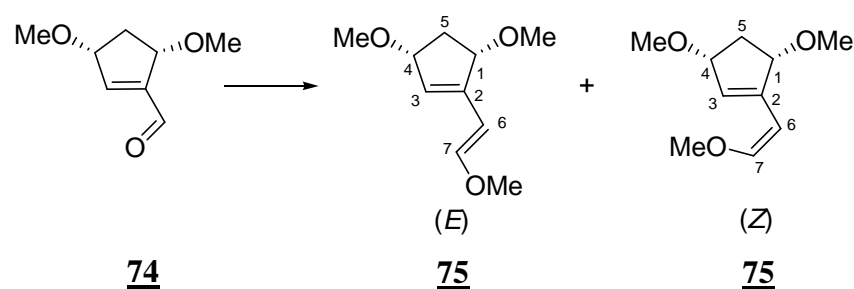
R_f 0.22 (2:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.82 (s, 1H, H-6), 6.92-6.91 (m, 1H, H-3), 4.51-4.48 (m, 1H, H-1 or H-4), 4.35-4.32 (m, 1H, H-4 or H-1), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 2.61 (dt, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1H, H-5), 1.82 (dt, *J* = 14.2, 4.0 Hz, 1H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 189.4 (C-6), 149.3 (C-3), 147.2 (C-2), 81.2, 79.5 (C-1, C-4), 57.1, 56.6 (2OCH₃), 36.9 (C-5).

IR (thin film) 2987, 2929, 2822, 1698, 1100 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 96 (M-2OCH₃+H⁺).

76

To a suspension of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (2.10 g, 6.20 mmol, 3.5 equiv) in THF (10 mL) at 0°C was added ^tBuOK (690 mg, 6.20 mmol, 3.5 equiv). The resulting dark-orange mixture was stirred for 1 min and a solution of aldehyde **74** (275 mg, 1.75 mmol) in THF (3 mL + 1 mL rinse) was rapidly cannulated. After stirring for 20 min, the reaction mixture was quenched by the addition of water and diluted with ether. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (13 cmx2.8 cm, petroleum ether/ether 3:1) provided 96 mg (30%) of expected (*E*)-diene **75** as the first eluting fraction as a dark orange oil (fairly stable on silica gel) and 39 mg (12%) of the corresponding (*Z*)-diene as a dark orange oil.

Spectra data for (*E*)-diene :

R_f 0.63 (1:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.01 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-6), 5.74-5.73 (m, 1H, H-3), 5.57 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-7), 4.51-4.28 (m, 1H, H-1 or H-4), 4.28-4.26 (m, 1H, H-4 or H-1), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 2.54 (dt, *J* = 14.6 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-5), 1.64 (dt, *J* = 14.6 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.7 (C-3), 142.4 (C-2), 126.8 (C-6), 99.7 (C-7), 82.0, 81.9 (C-1, C-4), 56.2, 55.7, 53.5 (3OCH₃), 35.3 (C-5).

IR (thin film) 2934, 1219 cm⁻¹.

Partie expérimentale

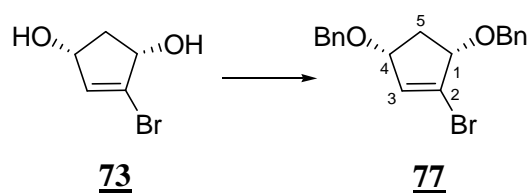
Spectra data for (Z)-diene :

R_f 0.52 (1:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.25 (br s, 1H, H-3), 6.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-6), 4.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-7), 4.33-4.29 (m, 2H, H-1, H-4), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 2.49 (dt, *J* = 14.4 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-5), 1.64 (dt, *J* = 14.4 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.5 (C-3), 140.4 (C-2), 129.4 (C-6), 98.8 (C-7), 83.9, 82.3 (C-1, C-4), 60.4, 55.6, 54.9 (3OCH₃), 35.2 (C-5).

IR (thin film) 2934, 1219 cm⁻¹.

77

C₁₉H₁₉BrO₂
 Exact Mass: 358,06
 Mol. Wt.: 359,26
 C, 63.52; H, 5.33; Br, 22.24; O, 8.91

A solution of diol **73** (1.14 g, 6.4 mmol) and TBAI (470 mg, 1.3 mmol, 0.2 equiv) in DMF (20 mL) was added dropwise to a cold (0°C) suspension of NaH (50% in mineral oil, 915 mg, 19.1 mmol, 3.0 equiv) in DMF (20 mL) over 30 min. The resulting mixture was stirred at this temperature for 1 hr. Benzyl bromide (3.0 mL, 25.1 mmol, 4.0 equiv) was then added dropwise and the mixture was allowed to warm to RT for 3 hr. It was then quenched by the slow addition of water and diluted with ether. The aqueous phase was washed twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (15 cmx4.4 cm, petroleum ether/ether 10:1) provided 2.05 g (90%) of expected protected compound **77** as a light yellow oil.

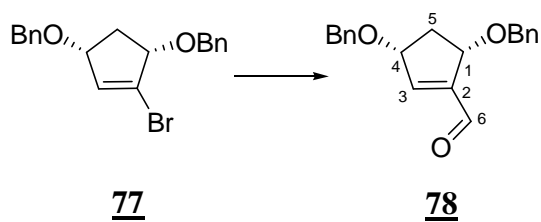
R_f 0.50 (10:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44-7.30 (m, 10H, H-ar), 6.27 (br s, 1H, H-3), 4.71-4.60 (m, 3H, 2CH₂-Ph, H-1 or H-4), 4.57 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.46-4.39 (m, 1H, H-4 or H-1), 2.69 (dt, *J* = 13.8, 7.6 Hz, 1H, H-5), 2.00 (dt, *J* = 13.8, 3.6 Hz, 1H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 138.2, 134.9 (C-2, C-3), 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7 (C-ar), 82.6, 79.5 (C-1, C-4), 70.6, 70.4 (2CH₂-Ph), 37.3 (C-5).

IR (thin film) 2862, 1731, 1454, 1090 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 378-376 (M+NH₄⁺).

78

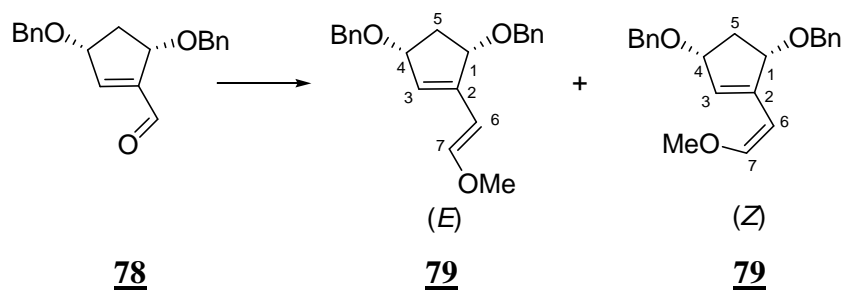
To a solution of THF (20 mL) at -78°C was added 3.8 mL (6.40 mmol, 2.3 equiv) of a 1.7 M solution of *t*-BuLi in pentane. A solution of bromide **77** (1.0 g, 2.78 mmol) in THF (3 mL + 2 mL rinse) was rapidly added. After 5 min of stirring, *freshly distilled* DMF (1.5 mL, 16.7 mmol, 6.0 equiv) was rapidly added. After 30 min, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with ether. The aqueous phase was washed twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (16 cmx2.6 cm, petroleum ether/ether 3:1) afforded 529 mg (62%) of expected aldehyde **78** as a yellow oil.

R_f 0.28 (3:1 petroleum ether/ether).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.91 (s, 1H, H-6), 7.46-7.31 (m, 10H, H-ar), 6.94-6.91 (m, 1H, H-3), 4.73-4.69 (m, 2H, H-1 or H-4, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.63 (br s, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.62 (br s, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.54 (ddd, $J = 7.3, 5.0, 2.0$ Hz, 1H, H-4 or H-1), 2.61 (dt, $J = 14.0, 7.6$ Hz, 1H, H-5), 2.02 (dt, $J = 14.0, 3.6$ Hz, 1H, H-5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 189.4 (C-6), 149.7 (C-3), 147.3 (C-2), 138.4 (Cq-ar), 137.9 (Cq-ar), 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.5, 126.9 (C-ar), 79.3, 77.8 (C-1, C-4), 72.0, 71.2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 38.4 (C-5).

IR (thin film) 2987, 2929, 2822, 1698, 1100 cm^{-1} .

79

$C_{22}H_{24}O_3$
 Exact Mass: 336,17
 Mol. Wt.: 336,42
 C, 78.54; H, 7.19; O, 14.27

To a suspension of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (2.06 g, 6.0 mmol, 3.5 equiv) in THF (10 mL) at 0°C was added ^tBuOK (675 mg, 6.0 mmol, 3.5 equiv). The resulting dark-orange mixture was stirred for 1 min and a solution of aldehyde **78** (529 mg, 1.72 mmol) in THF (3 mL + 1 mL rinse) was rapidly cannulated. After stirring for 20 min, the reaction mixture was quenched by the addition of water and diluted with ether. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (15 cmx2.6 cm, petroleum ether/ether 10:1) provided 146 mg (26%) of expected (*E*)-diene **78** as the first eluting fraction as a yellow oil (fairly stable on silica gel) and 107 mg (19%) of a mixture of (*E*, *Z*)-diene as a yellow oil.

Spectra data for (*E*)-diene :

R_f 0.50 (10:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42-7.27 (m, 10H, H-ar), 7.04 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-6), 5.81 (br s, 1H, H-2), 5.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-7), 4.74-4.71 (m, 1H, H-1 or H-4), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 2.64 (dt, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H, H-5), 2.00 (dt, *J* = 14.4, 3.6 Hz, 1H, H-5).

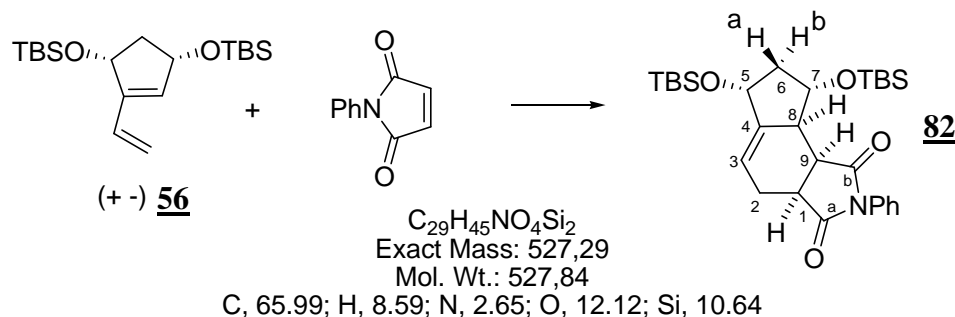
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.9 (C-3), 142.4 (C-2), 138.8, 138.5 (2C_q-ar), 128.3, 128.0, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3 (10C-ar), 99.8 (C-7), 80.4, 77.4 (C-1, C-4), 70.2, 68.2 (2CH₂Ph), 56.3 (OCH₃), 36.5 (C-5).

IR (thin film) 3052, 2934, 2860, 1454, 1096 cm⁻¹.

Partie expérimentale

General procedure for Diels-Alder reaction

A solution of the diene and *N*-phenyl maleimide or maleic anhydride (1.10 equiv) in toluene was heated at 50°C overnight. The mixture was then cooled down and purification was directly carried out by flash chromatography on silica gel.

82

This compound was obtained according to the general procedure described above with diene **56** (100 mg, 0.28 mmol) and *N*-phenyl maleimide (51 mg, 0.29 mmol, 1.05 equiv) in toluene (1.5 mL). Flash chromatography (13 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 8:1) afforded 133 mg (89%) of expected compound **82** as a glass-like oil that turned into a white solid upon dilution in ether and concentration *in vacuo*. An analytical sample was obtained after recrystallization from hexanes.

A single crystal of suitable size was grown for X-Ray studies by dissolving 20 mg of this solid in hexanes and allowing the solvent to evaporate slowly under ambient conditions.

Rf 0.23 (7:1 petroleum ether/ether).

Mp: 129-131°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.47-7.36 (m, 3H, H-ar), 7.18-7.14 (m, 2H, H-ar), 5.84 (ddd, J = 9.2, 6.0, 2.8 Hz, 1H, H-3), 4.96 (ddd, J = 10.4, 8.0, 6.4 Hz, 1H, H-7), 4.43-4.39 (m, 1H, H-5), 3.43 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H, H-9), 3.32 (ddd, J = 8.8, 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-1), 2.90 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H, H-2), 2.62 (ddd, J = 10.4, 6.4, 3.2 Hz, 1H, H-8), 2.27 (dt, J = 11.6, 6.4 Hz, 1H, H-6-a), 2.23-2.18 (m, 1H, H-2), 1.72 (q, J = 10.8 Hz, 1H, H-6-b), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.16 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 178.9 (C-a), 177.2 (C-b), 147.8 (C-4), 131.9 (Cq-ar), 129.1, 128.6, 126.5 (C-ar), 117.9 (C-3), 70.8 (C-5), 68.7 (C-7), 48.3 (C-8), 45.2 (C-6), 41.0 (C-1), 40.2 (C-9), 26.2 (C-2), 25.8 (2xSiC(CH₃)₃), 18.2, 17.9 (2xSiC(CH₃)₃), -4.5, -4.6, -4.7, -4.8 (4xSi(CH₃)).

IR (CCl₄) 3062, 2972, 1732 (br), 1640, 1183 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 546 (M+NH₄⁺), 529 (M+H⁺), 471, 395 (M-OTBS+H⁺), 299 (M-2OTBS+2NH₄⁺), 281 (M-2OTBS+NH₄⁺), 264 (M-2OTBS+H⁺).

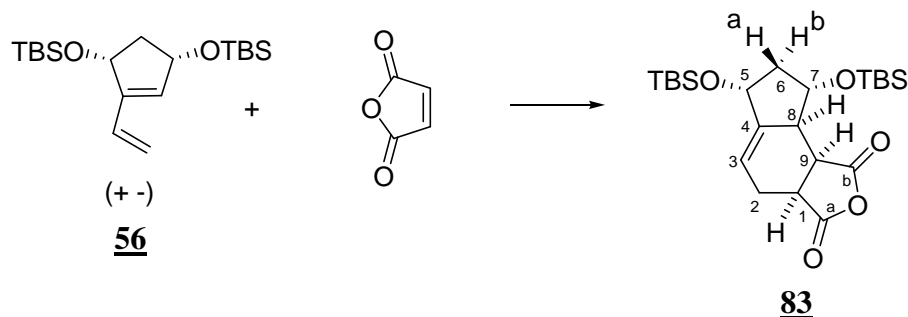
HRMS Calcd for C₂₉H₄₆O₄NSi₂+H⁺: 528.2958. Found: 528.2965.

Anal. Calcd for C₂₉H₄₅NO₄Si₂: C, 65.99; H, 8.59. Found: C, 65.86; H, 8.54.

Crystal data for **82**

Compound	jaf527
Molecular formula	C ₂₉ H ₄₅ NO ₄ Si ₂
Molecular weight	527.84
Crystal habit	colorless needle
Crystal dimensions(mm)	0.22x0.06x0.04
Crystal system	triclinic
Space group	Pbar1
a(Å)	11.2940(10)
b(Å)	16.4190(10)
c(Å)	17.5230(10)
α(°)	101.6800(10)
β(°)	102.9000(10)
γ(°)	89.8000(10)
V(Å ³)	3098.8(4)
Z	4
d(g·cm ⁻³)	1.131
F000	1144
μ(cm ⁻¹)	0.146
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9686 min, 0.9942 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(10)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	22.98
HKL ranges	-12 12 ; -17 18 ; -19 19
Reflections measured	15402
Unique data	8593
Rint	0.0412
Reflections used	5458
Criterion	>2sigma(I)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	669
Reflections / parameter	8
wR2	0.1223
R1	0.0453
Weights a, b	0.0651 ; 0.0000
GoF	0.948
difference peak / hole (e Å ⁻³)	0.182(0.045) / -0.309(0.045)

83



This compound was obtained according to the general procedure described above with diene **56** (100 mg, 0.28 mmol) and maleic anhydride (33 mg, 0.34 mmol, 1.2 equiv) in toluene (1.5 mL). Flash chromatography (15 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded 92 mg (70%) of expected compound **83** as an oil.

R_f 0.65 (4:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.86-5.83 (m, 1H, H-3), 4.67 (ddd, J = 10.2 Hz, 8.4 Hz, 6.0 Hz, 1H, H-7), 4.42-4.40 (m, 1H, H-5), 3.55 (dd, J = 9.8 Hz, 7.4 Hz, 1H, H-9), 3.48-3.44 (m, 1H, H-1), 2.82 (dd, J = 15.8 Hz, 7.0 Hz, 1H, H-2), 2.59-2.53 (m, 1H, H-8), 2.29 (dt, J = 11.8 Hz, 6.4 Hz, 1H, H-6-a), 2.24-2.17 (m, 1H, H-2), 1.69 (q, J = 10.8 Hz, 1H, H-6-b), 1.26 (s, 18H, 2xSiC(CH₃)₃), 0.14 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)).

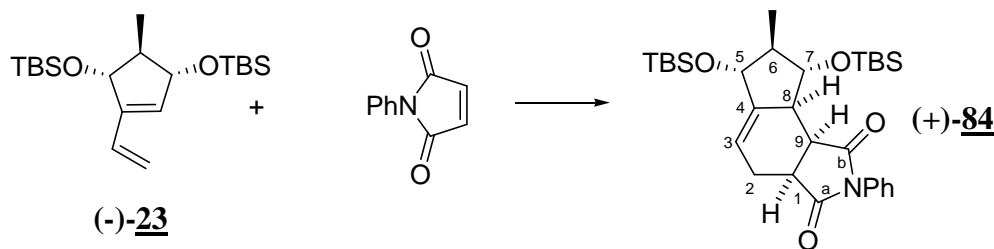
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.2, 171.9 (C-a, C-b), 147.7 (C-4), 118.6 (C-3), 70.4 (C-5), 68.9 (C-7), 47.2 (C-6), 44.8 (C-8), 41.3, 41.1 (C-1, C-9), 25.7 (2xSiC(CH₃)₃), 25.4 (C-2), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 17.8 (SiC(CH₃)₃), -4.6 (2xSi(CH₃)), -4.7, -4.8 (2xSi(CH₃)).

IR (CCl₄) 2995, 2929, 2896, 2856, 1712, 1255, 1102 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 470 (M+NH₄⁺), 453 (M+H⁺), 320 (M-OTBS+H⁺), 206, 133.

HRMS Calcd for C₂₃H₄₀O₅Si₂+H⁺: 453.2493. Found: 453.2495

(+)-**84**



$C_{30}H_{47}NO_4Si_2$
Exact Mass: 541,3
Mol. Wt.: 541,87
C, 66.50; H, 8.74; N, 2.58; O, 11.81; Si, 10.37

This compound was obtained according to the general procedure for Diels-Alder reaction with diene (-)-**23** (40 mg, 0.11 mmol) and *N*-phenyl maleimide (21 mg, 0.12 mmol, 1.10 equiv). Flash chromatography (15 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 7:1) afforded 44 mg (75%) of expected compound (+)-**84** as a glass-like oil that turned into a white solid upon dilution in ether and concentration *in vacuo*. This material was diastereomerically pure by NMR analysis and the structure shown was secured by 2D-NMR analysis (including nOe studies). An analytical sample was obtained after recrystallization from hexanes.

Rf 0.48 (5:1 petroleum ether/ether).

Mp: 63-65°C.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.49-7.47 (m, 5H, H-ar), 5.81-5.79 (m, 1H, H-3), 4.45 (dd, J = 9.6, 8.4 Hz, 1H, H-7), 3.91-3.88 (m, 1H, H-5), 3.42 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H, H-9), 3.33 (td, J = 7.2, 6.4 Hz, 1H, H-1), 2.91 (dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H, H-2), 2.58-2.54 (m, 1H, H-2), 2.24-2.18 (m, 1H, H-8), 1.85-1.82 (m, 1H, H-6), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 0.93 (s, 18H, $2SiC(CH_3)_3$), 0.18 (s, 3H, $Si(CH_3)_3$), 0.16 (s, 3H, $Si(CH_3)_3$), 0.07 (s, 6H, $2Si(CH_3)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 179.0 (C-a), 177.2 (C-b), 147.3 (C-4), 131.8 (Cq-ar), 129.2, 128.7, 126.5 (C-ar), 117.2 (C-3), 76.3 (C-7), 73.8 (C-5), 50.4 (C-8), 47.3 (C-6), 41.3, 40.0 (C-1, C-9), 25.9 ($SiC(CH_3)_3$), 25.7 (C-2), 25.6 ($SiC(CH_3)_3$), 18.0, 17.9 ($2xSiC(CH_3)_3$), 14.7 (CH_3), -3.8, -4.3, -4.4, -4.6 ($4xSi(CH_3)_3$).

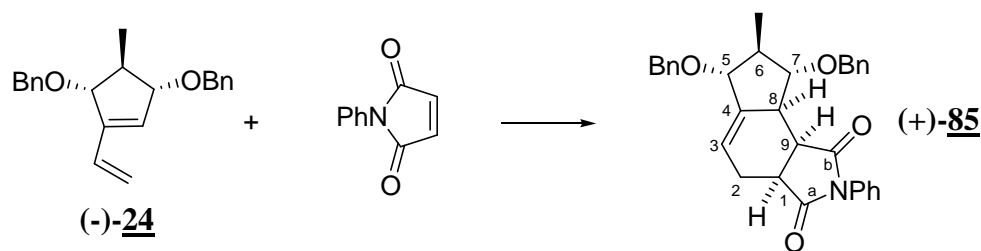
IR (CCl_4) 2957, 2929, 2857, 1713, 1382, 1257, 1090 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 559 ($M+NH_4^+$), 542 ($M+H^+$), 484, 408 ($M-OTBS+H^+$), 277 ($M-2OTBS+H^+$).

$[\alpha]_D$ +26.7 (c 0.33, MeOH)

HRMS Calcd for $C_{30}H_{47}NO_4NaSi_2$: [$M+Na^+$]: 564.2941. Found: 564.2941.

(+)-**85**



$C_{32}H_{31}NO_4$
Exact Mass: 493,23
Mol. Wt.: 493,59
C, 77.87; H, 6.33; N, 2.84; O, 12.97

This compound was obtained according to the general procedure with diene (-)-**24** (17 mg, 0.053 mmol) and *N*-phenyl maleimide (11 mg, 0.058 mmol, 1.10 equiv). Flash chromatography (15 cmx1.4 cm, petroleum ether/ether 2:1) afforded 18 mg (70%) of expected compound (+)-**85** as a colorless oil. This material was diastereomerically pure by NMR analysis and the structure shown was secured by 2D-NMR analysis.

Rf 0.19 (1:1 petroleum ether/ether).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.50-7.29 (m, 15H, H-ar), 5.98-5.94 (m, 1H, H-3), 4.86 (br s, 2H, CH_2 -Ph), 4.68 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.64 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH_2 -Ph), 4.35 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H, H-7), 3.92-3.88 (m, 1H, H-5), 3.39 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1H, H-1), 3.29 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H-1), 2.91 (br dd, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H, H-2), 2.70 (ddd, J = 10.6, 6.2, 3.2 Hz, 1H, H-8), 2.25-2.15 (m, 2H, H-2, H-6), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3).

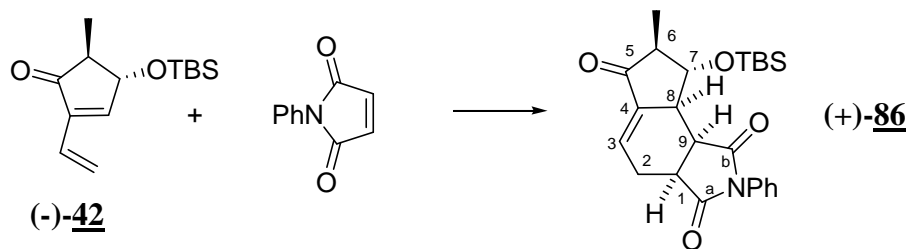
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 178.7, 177.2 (C-a, C-b), 144.3 (C-4), 138.9, 138.2, 131.7 (Cq-ar), 129.2, 128.8, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 126.5 (C-ar), 119.1 (C-3), 82.7, 82.2 (2x CH_2 -Ph), 73.9, 72.0 (C-5, C-8), 46.7 (C-8), 45.4 (C-6), 41.0, 40.9 (C-1, C-9), 25.2 (C-2), 15.6 (CH_3).

IR (thin film) 2959, 2927, 1712, 1381, 1264, 1096 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 511 ($M+NH_4^+$), 384 ($M-OBn+H^+$), 277 ($M-2OBn+H^+$), 103.

$[\alpha]_D$ +23.0 (c 0.9, $CHCl_3$).

(+)-**86**



$C_{24}H_{31}NO_4Si$
Exact Mass: 425,2
Mol. Wt.: 425,59
C, 67.73; H, 7.34; N, 3.29; O, 15.04; Si, 6.60

This compound was obtained according to the general procedure with diene **(-)-42** (23 mg, 0.09 mmol) and *N*-phenyl maleimide (17 mg, 0.10 mmol, 1.10 equiv) in toluene (1 mL). Flash chromatography (petroleum ether/ CH_2Cl_2 3:1) afforded 28 mg (70%) of expected compound **(+)-86** as a colorless oil. This material was diastereomerically pure by NMR analysis and the structure shown was secured by 2D-NMR analysis.

Rf 0.39 (1:1 petroleum ether / ethyl acetate).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.47-7.39 (m, 3H, H-ar), 7.17-7.15 (m, 2H, H-ar), 6.89 (dt, J = 3.6, 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.89 (dd, J = 9.2, 7.6 Hz, 1H, H-7), 3.65 (dd, J = 9.2, 7.6 Hz, 1H, H-9), 3.46 (ddd, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H, H-1), 3.15 (ddd, J = 16.8, 6.8, 0.8 Hz, 1H, H-2), 2.85-2.80 (m, 1H, H-6), 2.44-2.35 (m, 2H, H-2, H-8), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H-6), 0.94 (s, 9, $SiC(CH_3)_3$), 0.22 (s, 3H, $Si(CH_3)_3$), 0.19 (s, 3H, $Si(CH_3)_3$).

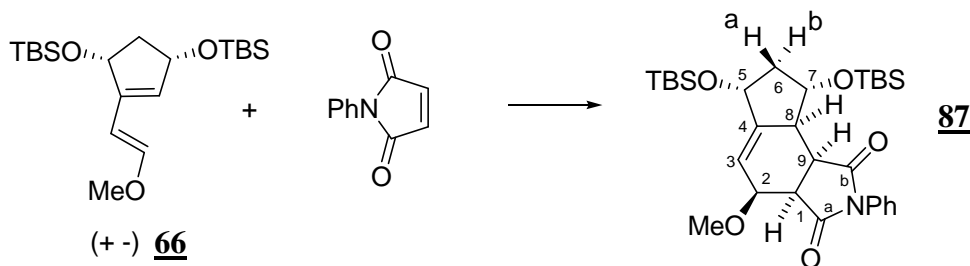
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 201.7 (C-5), 177.9, 176.0 (C-a, C-b), 140.2 (C-4), 131.4 (Cq-ar), 130.9, 130.8, 128.9 (C-ar), 126.5 (C-3), 75.2 (C-7), 54.1 (C-6), 45.0 (C-8), 39.8, 39.5 (C-1, C-9), 26.1 (C-2), 25.8 ($SiC(CH_3)_3$), 17.9 ($SiC(CH_3)_3$), 11.5 (CH_3), -4.0, -4.6 (2x $Si(CH_3)_3$).

IR (thin film) 2956, 2930, 1715 (br), 1654, 1500, 1382 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 444 ($M+NH_4^+$), 426 ($M+H^+$), 365, 309, 293 ($M-OTBS+H^+$).

HRMS Calcd for $C_{24}H_{31}NO_4Si$ Na: [$M+Na^+$]: 448.1920. Found: 453.1919.

$[\alpha]_D$ +85.0 (c 1.4, $CHCl_3$).

87

This compound was obtained according to the general procedure described above with diene **66** (52 mg, 0.14 mmol) and *N*-phenyl maleimide (24 mg, 0.15 mmol, 1.10 equiv) in toluene (1 mL). Flash chromatography (15 cmx1.8 cm, petroleum ether/ CH₂Cl₂ 3:1) afforded 56 mg (75%) of expected compound **87** as a glass-like oil that turned into a white solid upon dilution in ether and concentration *in vacuo*. An analytical sample was obtained after recrystallization from hexanes.

Rf 0.50 (5:1 petroleum ether / ethyl acetate).

Mp: 144-145°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.48-7.41 (m, 3H, H-ar), 7.18-7.16 (m, 2H, H-ar), 5.88-5.86 (m, 1H, H-3), 5.09 (ddd, *J* = 10.4, 6.4, 1.6 Hz, 1H, H-7), 4.45-4.38 (m, 1H, H-5), 4.10-4.06 (m, 1H, H-2), 3.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-1), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 3.39 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H, H-9), 2.58-2.52 (m, 1H, H-8), 2.30 (dt, *J* = 11.6, 6.4 Hz, 1H, H-6-a), 1.74 (q, *J* = 10.8, 1H, H-6-b), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)).

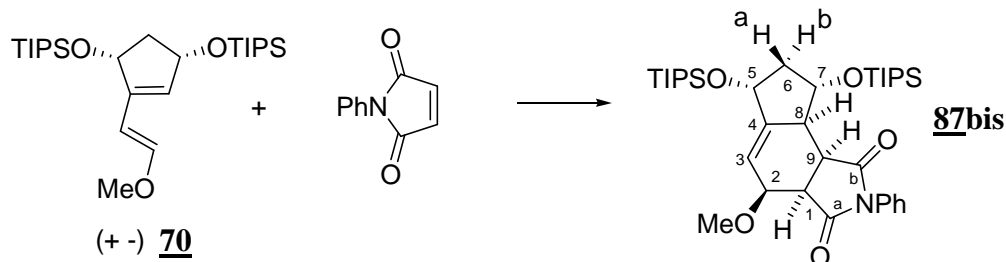
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 176.5 (C-a), 173.4 (C-b), 146.7 (C-4), 131.7 (Cq-ar), 129.1, 128.6, 126.5 (C-ar), 121.3 (C-3), 77.2 (C-2), 70.1 (C-5), 68.8 (C-7), 58.0 (OMe), 48.1 (C-8), 45.3 (C-6), 43.7 (C-1), 39.2 (C-9), 25.7 (2×SiC(CH₃)₃), 18.2, 17.9 (2SiC(CH₃)₃), -4.6, -4.7, -4.9 (Si(CH₃)).

IR (CCl₄) 2956, 2929, 2857, 1714 (br), 1382, 1097 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 559 (M+H⁺), 527, 501, 428 (M-OTBS+H⁺), 393, 294 (M-2OTBS+NH₄⁺).

Anal. Calcd for C₃₀H₄₇NO₅Si₂: C, 64.59; H, 8.49. Found: C, 64.58; H, 8.53.

87bis



$\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{NO}_5\text{Si}_2$
 Exact Mass: 641,39
 Mol. Wt.: 642,03
 C, 67.35; H, 9.26; N, 2.18; O, 12.46; Si, 8.75

This compound was obtained according to the general procedure described above with diene **70** (42 mg, 0.12 mmol) and *N*-phenyl maleimide (23 mg, 0.13 mmol, 1.10 equiv) in toluene (1 mL). Flash chromatography (21 cmx1.8 cm, petroleum ether/ethyl acetate 10:1) afforded 43 mg (71%) of expected compound **87bis** as an oil.

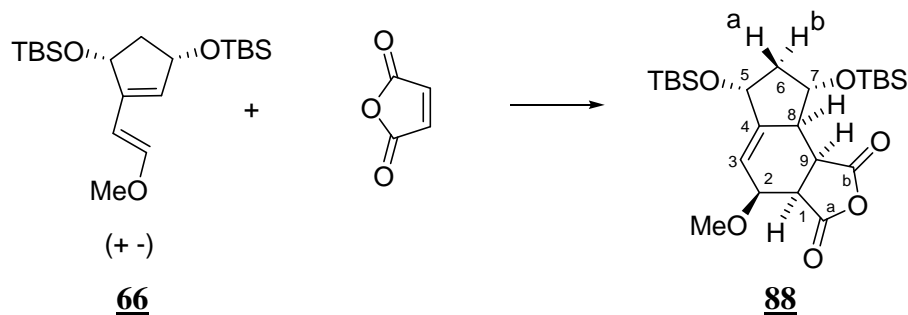
Rf 0.64 (5:1 petroleum ether / ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.47-7.32 (m, 3H, H-ar), 7.20-6.99 (m, 2H, H-ar), 5.96-5.93 (m, 1H, H-3), 5.25 (dt, $J = 9.6, 6.6$ Hz, 1H, H-7), 4.53-4.49 (m, 1H, H-5), 4.11-4.09 (m, 1H, H-2), 3.69 (dd, $J = 8.6, 8.0$ Hz, 1H, H-1), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 1H, H-9), 2.60-2.56 (m, 1H, H-8), 2.47 (dt, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H, H-6-a), 1.84 (q, $J = 10.8$, 1H, H-6-b), 1.10, 1.07, 1.06 (s, 42H, 6xSi(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 176.6 (C-a), 173.3 (C-b), 146.8 (C-4), 131.7 (Cq-ar), 129.0, 128.6, 126.6 (C-ar), 120.9 (C-3), 77.4 (C-5), 70.6 (C-7), 69.0 (C-2), 57.9 (OCH₃), 48.8 (C-8), 45.3 (C-6), 43.7 (C-1), 39.6 (C-9), 18.0 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 17.9 (Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.1 (2x(Si(CH(CH₃)₂)₃)).

IR (CCl₄) 2944, 2867, 1712, 1382, 1095 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 643 (M+H⁺), 598, 501, 469 (M-OTIPS+H⁺), 437, 294 (M-2OTIPS+NH₄⁺).

88

This compound was obtained according to the general procedure described above with diene **66** (123 mg, 0.28 mmol) and *freshly sublimed* maleic anhydride (38 mg, 0.38 mmol, 1.20 equiv) in toluene (1.5 mL). Flash chromatography (18 cmx2.6 cm, petroleum ether/ether 2:1) afforded 80 mg (52%) of expected compound **88** as a glass-like solid. Precipitation was induced upon treatment in hexanes to afford a white solid. An analytical sample was obtained after crystallization from hexanes.

R_f 0.75 (neat ether).

Mp: 108-110°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.86-5.85 (m, 1H, H-3), 4.82 (ddd, *J* = 10.2, 6.4, 1.6 Hz, 1H, H-7), 4.45-4.40 (m, 1H, H-5), 4.03-3.99 (m, 1H, H-2), 3.77 (dd, *J* = 9.2, 8.0 Hz, 1H, H-1), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H, H-9), 2.53-2.49 (m, 1H, H-8), 2.32 (dt, *J* = 11.0, 6.4 Hz, 1H, H-6-a), 1.72 (q, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-6-b), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.12 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)).

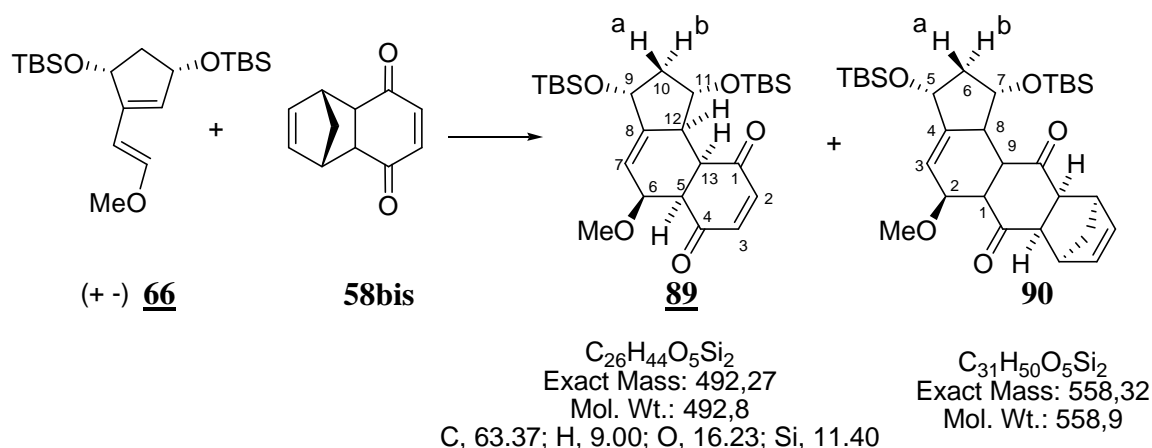
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.5 (C-a), 168.2 (C-b), 147.0 (C-4), 121.9 (C-3), 75.5 (C-5), 70.6 (C-7), 68.9 (C-2), 58.1 (OCH₃), 47.0 (C-8), 45.0 (C-6), 44.5 (C-1), 40.2 (C-9), 25.7 (2xSiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 17.8 (SiC(CH₃)₃), -4.6 (2xSi(CH₃)), -4.8 (2xSi(CH₃)).

IR (CCl₄) 2929, 2886, 2856, 1855, 1786 (br), 1470, 1252 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 484 (M+H⁺), 350 (M-OTBS+H⁺), 318, 236 (M-2OTBS+NH₄⁺), 133.

HRMS Calcd for C₂₄H₄₂O₆Si₂+H⁺: 483.2598. Found: 483.2591.

Anal. Calcd for C₂₄H₄₂O₆Si₂: C, 59.71; H, 8.77. Found: C, 59.31; H, 8.47.

89

A solution of (*E*)-diene **66** (34 mg, 90 μmol) and enone **58bis** (20 mg, 106 μmol , 1.2 equiv) in toluene (0.8 mL) was refluxed under argon for 4 days. The mixture was concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (20 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 15:1) afforded 23 mg (53%) of **89** as a sole diastereomer along with 10 mg (21%) of compound **90** as a 3:1 mixture of two inseparable diastereomers.

Only spectral data of **89** are reported below :

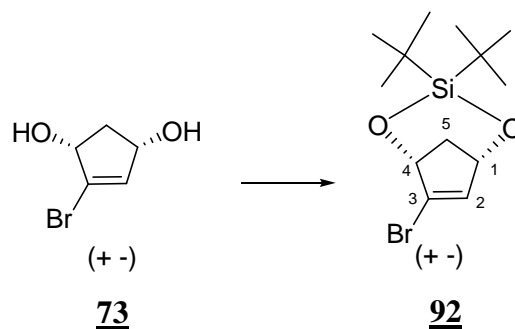
R_f 0.45 (15:1 petroleum ether / ether)

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.71 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-2 or H-3), 6.67 (d, J = 10.4, 1H, H-3 or H-2), 4.57-4.48 (m, 2H, H-6, H-7), 4.60-4.56 (m, 1H, H-11), 4.04-4.01 (m, 1H, H-9), 3.38 (t, J = 5.2, 1H, H-5), 3.18 (s, 3H, OCH_3), 3.15 (br t, J = 5.2 Hz, 1H, H-13), 2.51-2.46 (m, 1H, H-12), 2.35 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H, H-10-a), 1.60 (dt, J = 12.0, 9.6 Hz, 1H, H-10-b), 0.92 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.11 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), -0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 199.5, 198.6 (C-1, C-4), 147.1 (C-8), 143.0 (C-2), 140.5 (C-3), 117.5 (C-7), 74.6 (C-6), 70.8, 69.3 (C-9, C-11), 57.7 (OCH_3), 53.5 (C-12), 49.0 (C-5), 44.2 (C-10), 42.3 (C-13), 25.9, 25.7 ($2\times\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2, 17.9 ($2\times\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.5, -4.6, -4.8 ($4\times\text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (CCl_4) 2955, 2929, 2857, 1692 (br), 1474, 1462, 1258, 1083 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 511 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 493 ($\text{M}+\text{H}^+$), 358 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{NH}_4^+$), 179 ($\text{M}-2\text{OTBS}+\text{H}^+$).

92

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BrO}_2\text{Si}$
 Exact Mass: 318,07
 Mol. Wt.: 319,31
 C, 48.90; H, 7.26; Br, 25.02; O, 10.02; Si, 8.80

To a solution of diol **73** (1.20 g, 6.80 mmol) and 2,6-lutidine (2.40 mL, 1.25 mmol, 3.5 equiv) in CH_2Cl_2 at 0°C was added dropwise over 45 min di-*t*-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (3.70 mL, 10.10 mmol, 1.5 equiv). Upon completion of the addition, the reaction mixture was warmed to 20°C over 2 h. Water was added. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Filtration through a plug of silica gel (19 cmx2.5 cm, petroleum ether/ether 30:1) afforded silylene **92** (1.07 g, 50%) as a white solid.

R_f 0.39 (20:1 petroleum ether/ether).

Mp: 55-56°C

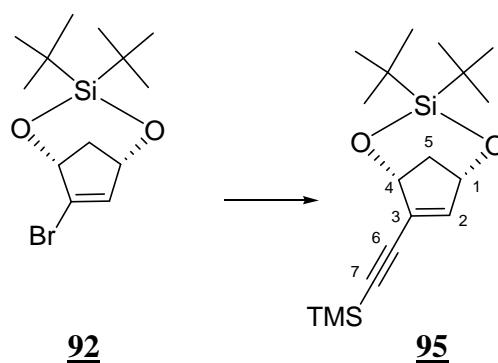
¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.51 (br d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-2), 4.80-4.78 (m, 1H, H-1), 4.62-4.61 (m, 1H, H-4), 2.53 (ddm, $J = 12.4, 0.8$ Hz, 1H, H-5), 2.08 (dt, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1H, H-5), 1.05, 1.02 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 139.1 (C-2), 134.7 (C-3), 81.6 (C-1), 76.4 (C-4), 45.0 (C-5), 27.9 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 27.8 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 21.2 ($\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 21.1 ($\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$).

IR (CCl_4) 2967, 2938, 2861, 1590, 1477, 1088 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 320-318 ($\text{M}+\text{H}^+$), 280-278 ($\text{M}-t\text{-Bu}+\text{NH}_4^+$), 256 ($\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}^+$), 110.

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BrO}_2\text{Si}$: C, 48.90; H, 7.26. Found: C, 49.09; H, 7.14.

95

$C_{18}H_{32}O_2Si_2$
 Exact Mass: 336,19
 Mol. Wt.: 336,62
 C, 64.23; H, 9.58; O, 9.51; Si, 16.69

This compound was prepared according to the same protocol as described for compound **53** using 500 mg (1.60 mmol) of vinyl bromide **92**, $PdCl_2P(Ph_3)_2$ (77 mg, 0.11 mmol, 7 mol%), DIPA (2.20 mL, 15.6 mmol, 10 equiv), CuI (45 mg, 0.25 mmol, 15 mol%) and TMS-acetylene (670 μ L, 4.7 mmol, 3.0 equiv) in THF (10 mL) for 7 h. Flash chromatography on silica gel (18 cmx2.6 cm, petroleum ether/ether 75:1) provided 422 mg (80%) of expected compound **95** as a yellow oil.

R_f 0.24 (100:1 petroleum ether/ether).

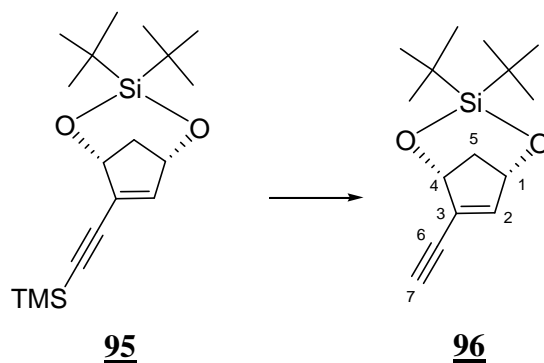
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-2), 4.84-4.82 (m, 1H, H-4), 4.71-4.70 (m, 1H, H-1), 2.49 (dd, J = 12.6, 0.6 Hz, 1H, H-5), 1.88 (dt, J = 12.6, 3.2 Hz, 1H, H-5), 1.03 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 1.00 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.20 (s, 9H, $3 \times Si(CH_3)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 143.8 (C-3), 135.2 (C-2), 102.9, 100.4 (C-6, C-7), 79.8, 76.5 (C-1, C-4), 44.3 (C-5), 28.0, 27.8 ($2 \times SiC(CH_3)_3$), 21.2, 21.1 ($2 \times SiC(CH_3)_3$), -0.2 ($Si(CH_3)_3$).

IR (thin film) 2964, 2147, 1591, 1478 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 354 ($M+NH_4^+$), 337 ($M+H^+$), 171, 104.

96



C₁₅H₂₄O₂Si
 Exact Mass: 264,15
 Mol. Wt.: 264,44
 C, 68.13; H, 9.15; O, 12.10; Si, 10.62

This compound was prepared according to the same protocol as described for compound **55** using 408 mg (1.21 mmol) of enyne **95** and K₂CO₃ (50 mg, 0.36 mmol, 0.3 equiv) in MeOH (8 mL) for 2 h. Flash chromatography on silica gel (15 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 30:1) provided 275 mg (86%) of expected compound **96** as a yellow oil that turned into an off-white solid after standing in the fridge.

R_f 0.64 (30:1 petroleum ether/ether).

Mp: 59-60°C.

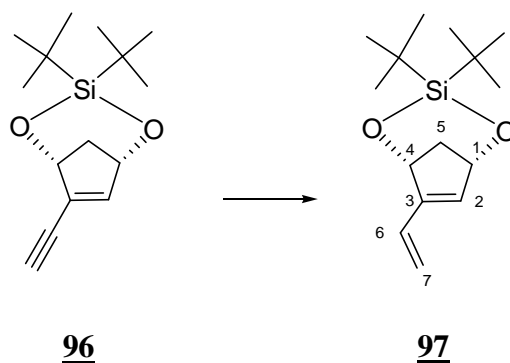
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-2), 4.87-4.85 (m, 1H, H-4), 4.74-4.73 (m, 1H, H-1), 3.88 (s, 1H, H-7), 2.53 (d, J = 12.6, 1H, H-5), 1.91 (dt, J = 12.6, 3.2 Hz, 1H, H-5), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.00 (s, 9H, SiC(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 144.7 (C-3), 134.5 (C-2), 84.9 (C-7), 79.6 (C-1 or C-4), 79.2 (C-7), 76.4 (C-4 or C-1), 44.4 (C-5), 28.0 (SiC(CH₃)₃), 27.9 (SiC(CH₃)₃), 21.2, 21.0 (2xSiC(CH₃)₃).

IR (thin film) 3305, 2967, 1477, 1078 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 282 (M+NH₄⁺), 265 (M+H⁺).

HRMS Calcd for C₁₁H₁₇O₂Si [M-C₄H₉⁺]: 209.09978. Found : 209.0994.

97

C₁₅H₂₆O₂Si
 Exact Mass: 266,17
 Mol. Wt.: 266,45
 C, 67.61; H, 9.84; O, 12.01; Si, 10.54

This compound was prepared in an unoptimized fashion according to the same protocol as described for compound **56** using 275 mg (1.05 mmol) of enyne **96**, potassium (505 mg, 12.9 mmol, 12.4 equiv), ZnBr₂ (1.45g, 6.40 mmol, 6.2 equiv) in THF (7 mL) and THF/MeOH/H₂O (7/5/2 mL). Flash chromatography on silica gel (18 cmx2.7 cm, petroleum ether/ether 40:1) provided 72 mg (26%) of expected compound **97** as a yellow oil (that crystallized upon standing in the fridge as a white solid) along with 56 mg of an unknown material containing silyl groups.

R_f 0.68 (15:1 petroleum ether/ether).

Mp: 43-45°C.

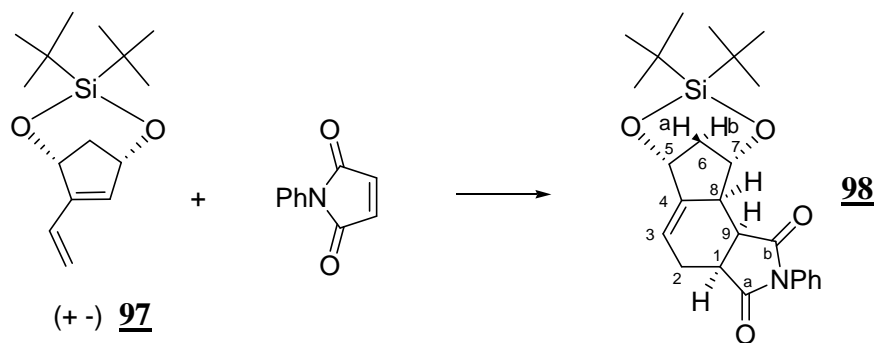
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.50 (dd, J = 17.6, 10.6 Hz, 1H, H-6), 6.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-2), 5.57 (br d, J = 17.6 Hz, 1H, H-7), 5.33 (dd, J = 10.6, 0.9 Hz, 1H, H-7), 4.97-4.96 (m, 1H, H-1 or H-4), 4.85-4.83 (m, 1H, H-4 or H-1), 2.53 (d, J = 12.6, 1H, H-5), 1.90 (dt, J = 12.6, 3.2 Hz, 1H, H-5), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 151.1 (C-3), 135.7 (C-2, C-6), 117.9 (C-7), 76.7, 75.1 (C-1, C-4), 44.8 (C-5), 28.1, 28.0 (2xSiC(CH₃)₃), 21.2 (SiC(CH₃)₃), 21.0 (SiC(CH₃)₃).

IR (CCl₄) 3305, 2967, 1477, 1078 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 284 (M+NH₄⁺), 267 (M+H⁺).

HRMS Calcd for C₁₅H₂₄O₂Si₂ [M⁺] 264.15456. Found : 264.1537.

98

C₂₅H₃₃NO₄Si
 Exact Mass: 439,22
 Mol. Wt.: 439,62
 C, 68.30; H, 7.57; N, 3.19; O, 14.56; Si, 6.39

This compound was obtained according to the general procedure described above with diene **97** (35 mg, 0.13 mmol) and *N*-phenyl maleimide (24 mg, 0.14 mmol, 1.05 equiv) in toluene (1 mL). Flash chromatography (15 cm x 1.8 cm, petroleum ether/ CH₂Cl₂ 3:1) afforded 42 mg (73%) of expected compound **98** as a white solid. An analytical sample was obtained after recrystallization from hexanes.

A single crystal of suitable size was grown for X-Ray studies by dissolving 20 mg of this solid in hexanes and allowing the solvent to evaporate slowly under ambient conditions.

Rf 0.28 (3:1 petroleum ether / CH₂Cl₂).

Mp: 213-216°C.

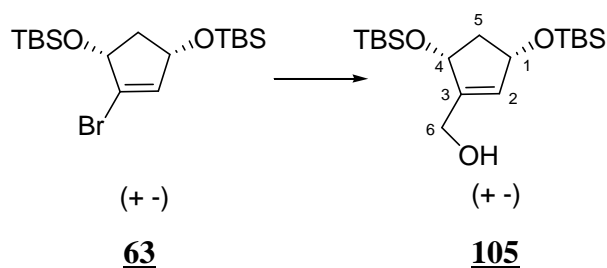
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.46-7.37 (m, 3H, H-ar), 7.13-7.01 (m, 2H, H-ar), 6.21 (ddd, J = 13.2, 10.0, 6.8 Hz, 1H, H-3), 5.20-5.19 (m, 1H, H-7), 4.71 (br d, J = 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.43 (dd, J = 9.2, 8.7 Hz, 1H, H-1), 3.37 (ddd, J = 8.7, 6.8, 1.6 Hz, 1H, H-9), 2.97 (dd, J = 15.1, 1.8 Hz, 1H, H-2), 2.53 (dm, J = 15.1, 1H, H-2), 2.51-2.50 (m, 1H, H-8), 2.22-2.16 (m, 1H, H-6-a), 1.46 (dt, J = 14.0, 3.2 Hz, 1H, H-6-b), 1.06, 0.97 (2s, 18H, 2SiC(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 178.3, 176.5 (C-a, C-b), 148.0 (C-4), 131.6 (Cq-ar), 129.1, 128.7, 126.2 (C-ar), 121.7 (C-3), 75.6, 74.7 (C-5, C-7), 47.2 (C-8), 41.5 (C-6), 41.1, 40.2 (C-1, C-9), 28.2, 27.3 (2xSiC(CH₃)₃), 24.2 (C-2), 20.8, 20.5 (2xSiC(CH₃)₃).

IR (CCl₄) 2966, 2935, 2859, 1716, 1380, 1096.

MS (GC, CI NH₃) m/z 457 (M+NH₄⁺), 440 (M+H⁺), 396, 262 (M-O₂Si(*t*Bu)₂+H⁺).

HRMS Calcd for C₂₅H₃₃O₄NaSi: [M+Na⁺]. 462.20766. Found: 462.2084.

105

The procedure used to generate formaldehyde was described by Yang *et al. Synlett* **1990**, 227-228 and Schwartz *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1333-1340.

The following apparatus was used for the generation of formaldehyde gas.

A 50-mL two-necked round-bottomed flask was equipped with an argon inlet and a septum through which was inserted an 11-mm-diameter glass tube. This tube was connected through a tygon hose (internal diameter as wide as possible : 10-mm diameter is suitable) to a 250-mL three necked round-bottomed flask equipped with an argon outlet and two septa. Through one of it, was inserted another glass tube. The entire system was then evacuated *in vacuo* and filled with argon. Polyoxomethylene (Paraformaldehyde :~10 g) was added in the first flask while anhydrous THF (120 mL) was cannulated into the second. A catalytic pinch of 2,2'-Dipyridil was added. 25 mL (42.3 mmol, 2.3 equiv) of a 1.7 M solution of *t*-BuLi in pentane was then added dropwise at -78°C. The solution turned immediately dark purple. Bromide **63** (7.5 g, 18.4 mmol) in THF (25 mL) was then added *via* cannula. After stirring for 5 min, polyoxomethylene was cracked with the aid of a heat gun (~180°C) and bubbled into the second flask under an argon stream. After heating for 5 min, clogging of the system was observed. At this point, a clean glass tube was quickly switched and formaldehyde bubbling was resumed. After 5 more min of cracking, the purple color of the solution disappeared. Heating was then stopped and the solution was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl solution. Water was added. The aqueous layer was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (17 cmx5 cm, petroleum ether/ether 8:1) provided 5.0 g (76%) of expected primary alcohol **105** as a yellow oil.

Partie expérimentale

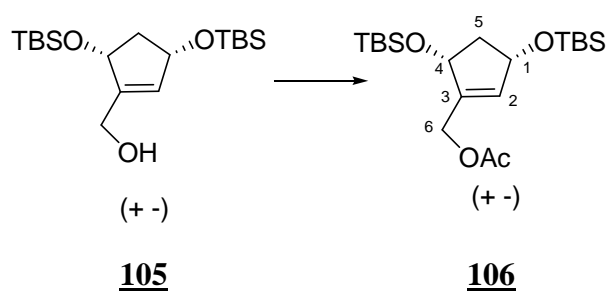
R_f 0.41 (5:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.74 (br s, 1H, H-2), 4.63-4.59 (m, 2H, H-1, H-4), 4.30 (d, *J* = 13.5, 1H, H-6), 4.26 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H, H-6), 2.70 (dt, *J* = 12.7, 7.0 Hz, 1H, H-5), 2.20 (br s, 1H, OH), 1.63 (dt, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 1H, H-5), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 146.9 (C-3), 130.9 (C-2), 75.2, 73.4 (C-1, C-4), 60.3 (C-6), 46.0 (C-5), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (Si(CH₃)₃), 17.9 (Si(CH₃)₃), -4.4 (Si(CH₃)), -4.7 (2xSi(CH₃)), -5.1 (Si(CH₃)).

IR (thin film) 2956, 2929, 2857, 1471, 1256, 1067 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 376 (M+NH₄⁺), 359 (M+H⁺), 341 (M-H₂O+H⁺), 301, 244 (M-OTBS+NH₄⁺), 227 (M-OTBS+H⁺).

106

$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}_2$
 Exact Mass: 400,25
 Mol. Wt.: 400,7
 C, 59.95; H, 10.06; O, 15.97; Si, 14.02

To a solution of alcohol **105** (4.9 g, 13.7 mmol), DMAP (170 mg, 0.14 mmol, 0.1 equiv) and Et_3N (4.9 mL, 34.2 mmol, 2.5 equiv) in CH_2Cl_2 (70 mL) was added dropwise acetic anhydride (2.6 mL, 27.4 mmol, 2.0 equiv) at 0°C . Allowed to warm to RT, the mixture was stirred for 3 hr. Water was then added. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (17 cmx4.8 cm, petroleum ether/ether 30:1) provided 4.25 g (78%) of expected protected alcohol **106** as a light yellow oil.

R_f 0.33 (30:1 petroleum ether/ether).

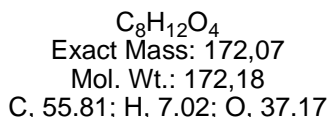
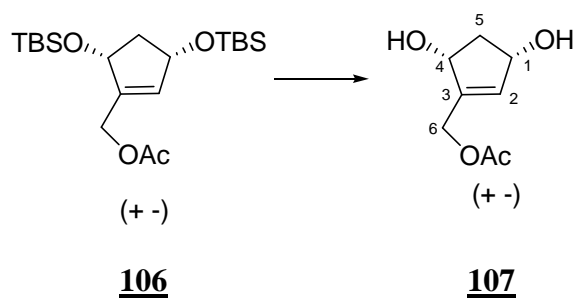
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.75-5.73 (m, 1H, H-2), 4.68-4.66 (m, 2H, 2H-6), 4.65-4.58 (m, 2H, H-1, H-4), 2.71 (dt, $J = 12.7, 7.1\text{Hz}$, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H, CH_3), 1.61 (dt, $J = 12.7, 6.1\text{Hz}$, 1H, H-5), 0.90 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.06 (s, 6H, $2\times\text{Si}(\text{CH}_3)$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7 (C=O), 143.0 (C-3), 132.7 (C-2), 73.8, 73.4 (C-1, C-4), 60.5 (C-6), 45.7 (C-5), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.9 (CH_3), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.7 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)$), -5.1 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (thin film) 2956, 2929, 1746, 1472, 1363, 1252, 1070 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 418 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 267, 208.

107



To a solution of acetate **106** (4.20 g, 10.5 mmol) in THF (60mL) was added TBAF.3H₂O (8.9 g, 28.3 mmol, 2.7 equiv) at 20°C. After stirring for 3 h, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and directly purified by flash chromatography on silica gel (17 cmx4.8 cm, ethyl acetate) to provide 1.60 g (89%) of expected *cis*-diol **107** as a light yellow oil.

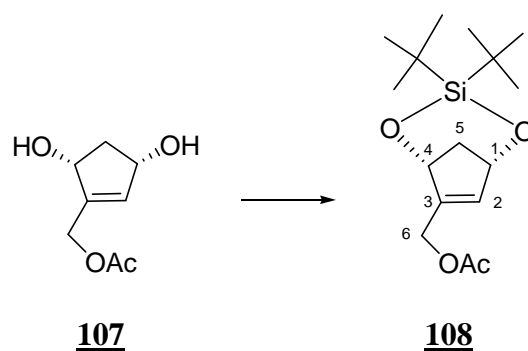
R_f 0.22 (ethyl acetate).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.84 (br s, 1H, H-2), 4.70 (br s, 2H, 2H-6), 4.58-4.57 (m, 1H, H-1 or H-4), 4.51-4.48 (m, 1H, H-4 or H-1), 3.89 (br s, 2H, OH), 2.74 (dt, *J* = 14.6, 7.3Hz, 1H, H-5), 2.09 (s, 3H, CH₃), 1.62(dt, *J* = 14.6, 3.3 Hz, 1H, H-5).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.4 (C=O), 144.0 (C-3), 132.7 (C-2), 74.1, 73.5 (C-1, C-4), 60.7 (C-6), 43.5 (C-5), 20.8 (CH₃).

IR (thin film) 2956, 2929, 1746, 1472, 1363, 1252, 1070 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 190 (M+NH₄⁺), 173 (M+H⁺), 155 (M-H₂O+H⁺), 138 (M-2H₂O+H⁺).

108

C₁₆H₂₈O₄Si
 Exact Mass: 312,18
 Mol. Wt.: 312,48
 C, 61.50; H, 9.03; O, 20.48; Si, 8.99

To an ice-cold solution of azeotropically dried (with toluene twice) diol **107** (1.0 g, 5.8 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) and 2,6-lutidine (2.40 mL, 20.3 mmol, 3.5 equiv) was added dropwise over 30 min di-*tert*-butylsilyl bis(trifluoromethanesulfonate) (2.80 mL, 7.6 mmol, 1.3 equiv). At the end of the addition, the mixture was allowed to warm to 20°C and stirred for 4 h. Water was added. The layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (18 cmx2.6 cm, petroleum ether/ether 8:1) afforded expected silylene **108** (967 mg, 53%) as a yellow oil.

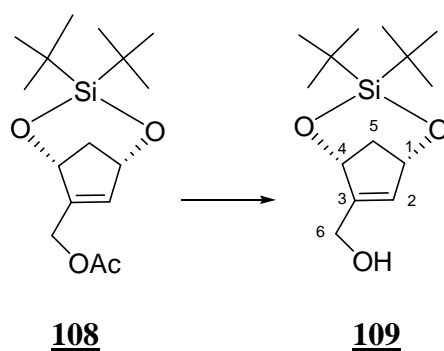
R_f 0.27 (5:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.30 (br s, 1H, H-2), 4.89-4.75 (2m, 4H, 2H-6, H-1, H-4), 2.53 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-5), 2.1 (s, 3H, CH₃), 1.99 (dt, *J* = 12.5, 3.0 Hz, 1H, H-5), 1.04 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.94 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 170.7 (C=O), 148.6 (C-3), 135.1 (C-2), 76.5, 76.2 (C-1, C-4), 61.7 (C-6), 44.9 (C-5), 27.9, 27.6 (2xSiC(CH₃)₃), 21.2 (SiC(CH₃)₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (SiC(CH₃)₃).

IR (thin film) 2937, 2860, 1749, 1477, 1235, 1224, 1079 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 330 (M+NH₄⁺), 313 (M+H⁺), 253 (M-*t*Bu+H⁺).

109

C₁₄H₂₆O₃Si
 Exact Mass: 270,17
 Mol. Wt.: 270,44
 C, 62.18; H, 9.69; O, 17.75; Si, 10.39

To a solution of acetate **108** (960 mg, 3.10 mmol) in MeOH (15mL) at 0°C was added powdered K₂CO₃ (85 mg, 0.60 mmol, 0.2 equiv). Allowed to warm to RT, the reaction mixture was stirred for 3 h. It was then concentrated *in vacuo* and directly purified by flash chromatography on silica gel (15 cmx2.8 cm, petroleum ether/ether 3:1) to afford 721 mg (82%) of expected primary alcohol **109** as a light yellow oil that turned into a white solid upon standing in the fridge.

R_f 0.38 (1:1 petroleum ether/ether).

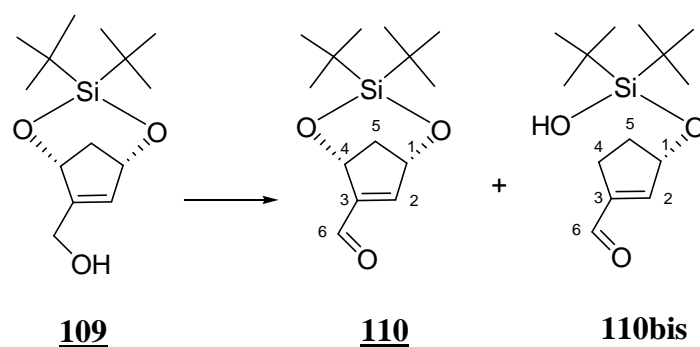
Mp: 87-88°C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.26 (br s, 1H, H-2), 4.84 (br s, 1H, H-1 or H-4), 4.67 (br s, 1H, H-4 or H-1), 4.46-4.41 (m, 2H, 2H-6), 2.55 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-5), 1.92 (dt, *J* = 12.4, 3.1 Hz, 1H, H-5), 1.05 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.96 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 155.5 (C-3), 132.5 (C-2), 76.4, 76.3 (C-1, C-4), 60.8 (C-6), 45.0 (C-5), 28.0, 27.9 (2xSiC(CH₃)₃), 21.2 (SiC(CH₃)₃), 20.8 (SiC(CH₃)₃).

IR (thin film) 2936, 2860, 1476, 1263, 1078 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 288 (M+NH₄⁺), 271 (M+H⁺), 253 (M-H₂O+H⁺), 229 (M-*t*Bu+NH₄⁺).

110

$C_{14}H_{24}O_3Si$
 Exact Mass: 268,15
 Mol. Wt.: 268,42
 C, 62.64; H, 9.01; O, 17.88; Si, 10.46

To a solution of alcohol **109** (50mg, 0.18 mmol) and $NaHCO_3$ (200 mg, 2.7 mmol, 15 equiv) in CH_2Cl_2 (1mL) was added at 0°C Dess-Martin Periodinane (99 mg, 0.23 mmol, 1.3 equiv). The solution was stirred at this temperature for 1 hr to afford a crude solution of highly sensitive aldehyde **110** in CH_2Cl_2 . An analytical sample was obtained after the following work-up. Dilution with pentane, filtration through a pad of celite and concentration *in vacuo*. The residue was quickly filtrated through a pad of deactivated silica gel to afford 5 mg of the expected aldehyde as a white solid, the rest of the material thus obtained corresponded to the ring-opened aldehyde **110bis**.

R_f 0.46 (3:1 petroleum ether/ether).

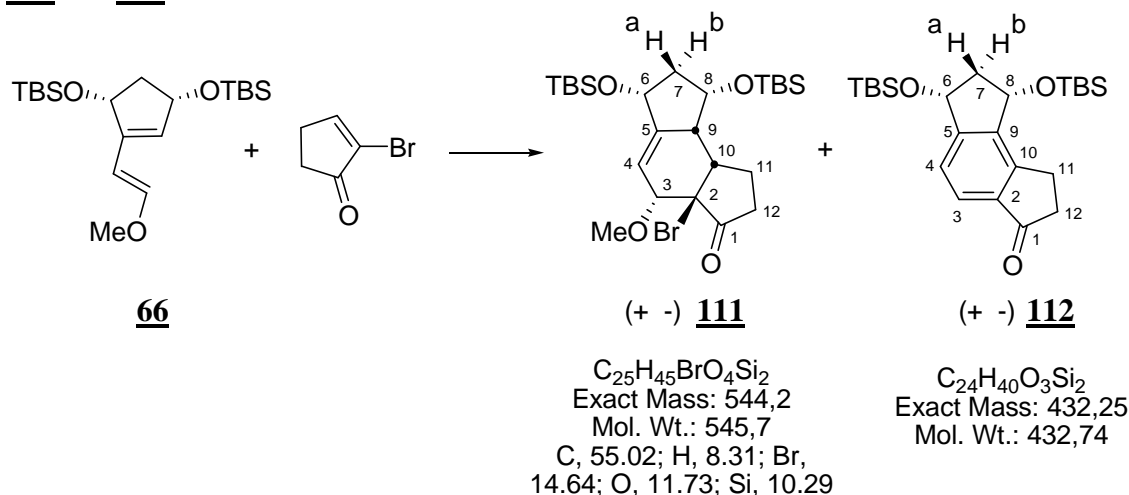
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.98 (s, 1H, H-6), 5.31-5.30 (br s, 1H, H-3), 5.15 (br s, 1H, H-1 or H-4), 5.02 (br s, 1H, H-4 or H-1), 2.62 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-5), 1.90 (dt, $J = 13.0, 2.8$ Hz, 1H, H-5), 1.06 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.91 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 189.1 (C-6), 153.3 (C-2), 152.4 (C-2), 76.0, 72.9 (C-1, C-4), 60.8 (C-6), 45.0 (C-5), 28.0, 27.9 ($2 \times SiC(CH_3)_3$), 21.2 ($SiC(CH_3)_3$), 20.8 ($SiC(CH_3)_3$).

IR (thin film) 2860, 1692, 1475, 1106, 1085, 1067 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 288 ($M+NH_4^+$), 271 ($M+H^+$), 253 ($M-H_2O+H^+$), 229 ($M-tBu+NH_4^+$).

111 and **112**



A solution of (*E*)-diene **66** (60 mg, 0.16 mmol) and 2-bromocyclopentenone (25 mg, 0.24 mmol, 1.5 equiv) in toluene (1 mL) was refluxed under argon for 4h. The mixture was concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (14 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 20:1) afforded 19 mg (22%, unoptimized) of **111** as the sole adduct (light yellow oil) along with undetermined amount (less than 5 mg) of aromatized product **112**.

Spectral data of adduct **111** are reported below :

R_f 0.35 (20:1 petroleum ether / ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.67-5.66 (m, 1H, H-4), 4.57-4.48 (m, 2H, H-6, H-8), 4.16-4.14 (m, 1H, H-3), 3.37 (s, 3H, OCH₃), 2.95-2.90 (m, 1H, H-9), 2.51 (dt, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H, H-10), 2.46-2.38 (m, 1H, H-12), 2.27 (dt, *J* = 11.4, 6.4Hz, 1H, H-7-a), 2.23-2.11 (m, 2H, H-11, H-12), 1.93-1.82 (m, 1H, H-11), 1.51 (q, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-7-b), 0.97 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.93 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.21 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.18 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 209.7 (C-1), 145.0 (C-5), 113.2 (C-4), 82.3 (C-3), 71.2 (C-6 or C-8), 70.8 (C-2), 69.8 (C-8 or C-6), 59.2 (OCH₃), 45.2 (C-10), 44.9 (C-7), 38.4 (C-9), 35.9 (C-12), 25.7, 25.6 (2xSiC(CH₃)), 22.1 (C-11), 17.9 (SiC(CH₃)), -4.7, -4.8, -5.0, -5.2 (4xSi(CH₃)).

IR (CCl₄) 2957, 2929, 2858, 1760, 1717, 1462, 1360, 1261, 1218 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 564-562 (M+NH₄⁺), 546-544 (M+H⁺), 514-512 (M-OCH₃+ H⁺), 465 (M-Br+H⁺), 433 (M-OCH₃-Br+H⁺).

Partie expérimentale

Spectral data of aromatized adduct **112** :

R_f 0.21 (20:1 petroleum ether / ether)

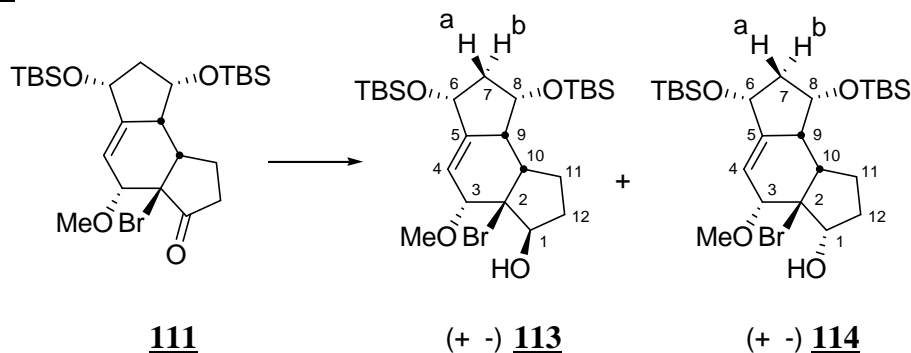
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.99 (dt, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-3 or H-4), 7.72 (dt, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4 or H-3), 5.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-6 or H-8), 5.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-8 or H-6), 3.41-3.36 (m, 1H, H-12), 3.08-2.98 (m, 1H, H-12), 2.93 (dt, *J* = 12.1, 6.8 Hz, 1H, H-7-a), 2.72-2.68 (m, 2H, H-11), 1.95 (dt, *J* = 12.1, 8.2 Hz, 1H, H-7-b), 0.98 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.22 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.18 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 206.9 (C-1), 152.5, 151.1 (C-5, C-9, C-10), 140.6, 137.4 (C-3, C-4), 72.1, 71.7 (C-6, C-8), 48.2 (C-7), 36.3 (C-12), 25.7, 25.6 (2xSiC(CH₃)), 24.4 (C-11), 18.1, 17.9 (2xSiC(CH₃)), -3.9, -4.0, -4.1 (4xSi(CH₃)).

IR (CCl₄) 2958, 2930, 2858, 1716, 1256 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 450 (M+NH₄⁺), 433 (M+H⁺), 317, 299.

113 and 114



C₂₅H₄₇BrO₄Si₂
Exact Mass: 546,22
Mol. Wt.: 547,71
C, 54.82; H, 8.65; Br, 14.59; O, 11.68; Si, 10.26

To a solution of ketone **111** (19 mg, 35 μ mol) in EtOH (500 μ L) at 0°C was added NaBH₄ (3 mg, 70 μ mol, 2.0 equiv). The mixture was allowed to warm to 20°C over 2h. The volatiles were removed *in vacuo*. Water and Et₂O were added. The aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (13 cmx0.8 cm, petroleum ether/ether 12:1) afforded the expected alcohol as a mixture a separable diastereomers **113** and **114** (7 mg each, 74% combined yield) in a 2.4:1 ratio as judged by ¹H-NMR analysis of the crude reaction mixture.

Spectral data of first eluting diastereomer :

R_f 0.73 (10:1 petroleum ether / ether)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.76-5.74 (m, 1H, H-4), 4.49-4.43 (m, 1H, H-1), 4.43-4.36 (m, 2H, H-6, H-8), 4.26 (br s, 1H, H-3), 3.62 (br s, 1H, OH), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (dt, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 1H, H-10), 2.70-2.69 (m, 1H, H-9), 2.17 (dt, *J* = 11.5, 6.6 Hz, 1H, H-7-a), 2.00-1.96 (m, 1H, H-11), 1.92-1.87 (m, 1H, H-12), 1.61-1.53 (m, 3H, H-7-b, H-11, H-12), 0.84 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.82 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 147.3 (C-5), 118.9 (C-4), 87.7 (C-3), 83.4 (C-1), 78.5 (C-2), 70.6, 70.1 (C-6, C-8), 58.8 (OCH₃), 54.4 (C-9), 44.1 (C-7), 41.3 (C-10), 31.5 (C-12), 29.4 (C-11), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 25.6 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), 17.9 (SiC(CH₃)₃), -4.7, -4.9, -5.2 (4xSi(CH₃)).

IR (CCl₄) 2959, 2925, 1740, 1457 cm⁻¹.

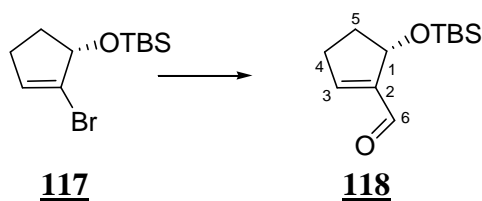
MS (GC, CI NH₃) *m/z* 549-547 (M+H⁺), 518-516 (M-OCH₃+H⁺), 435 (M-OCH₃-Br+H⁺), 417-415 (M-OTBS+H⁺), 367, 333.

Spectral data of second eluting diastereomer :

R_f 0.42 (10:1 petroleum ether / ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.76-5.74 (m, 1H, H-4), 4.48-4.46 (m, 1H, H-6), 4.41-4.38 (m, 1H, H-8), 4.16-4.15 (m, 1H, H-3), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 3.49-3.42 (m, 1H, H-1), 3.15 (dt, *J* = 10.7, 3.8 Hz, 1H, H-10), 2.75 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, OH), 2.72-2.68 (m, 1H, H-9), 2.16 (dt, *J* = 11.6, 6.8 Hz, 1H, H-7-a), 2.04 (dt, *J* = 12.8, 6.0 Hz, 1H, H-11), 1.70-1.55 (m, 2H, H-7-b, H-12), 1.10-1.03 (m, 1H, H-12), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.9 (C-5), 119.2 (C-4), 88.6 (C-3), 81.7 (C-1), 76.7 (C-2), 70.6, 70.1 (C-6, C-8), 58.7 (OCH₃), 54.1 (C-9), 44.4 (C-7), 42.4 (C-10), 30.7 (C-12), 27.1 (C-11), 25.9 (SiC(CH₃)), 25.8 (SiC(CH₃)), 18.2 (Si(CH₃)₃), 18.0 (Si(CH₃)₃), -4.7, -4.8 (4xSi(CH₃)).

118

C₁₂H₂₂O₂Si
 Exact Mass: 226,14
 Mol. Wt.: 226,39
 C, 63.66; H, 9.80; O, 14.13; Si, 12.41

To a solution of THF (120 mL) at -78°C was added 37.8 mL of a 1.48 M solution of *t*-BuLi in pentane. A solution of bromide **117** (5.0 g, 18.0 mmol) in THF (10 mL + 5 mL rinse) was rapidly added. After 5 min of stirring, *freshly distilled* DMF (8.40 mL, 108 mmol, 6.0 equiv) was rapidly added. After 30 min, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution and diluted with ether. The aqueous phase was washed twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (19 cmx2.0 cm, gradient of ether in petroleum ether 1:50 then 20:1) afforded 2.5 g (61%) of the expected known¹⁴ aldehyde **118** as a light yellow oil.

R_f 0.20 (20:1 petroleum ether/ether).

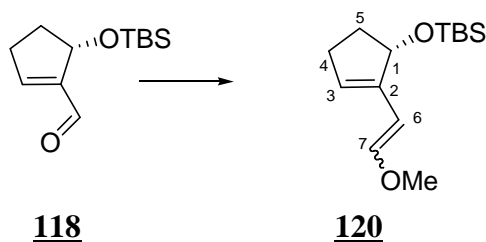
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.79 (s, 1H, H-6), 6.95 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-3), 5.10-5.08 (m, 1H, H-1), 2.79-2.46 (m, 1H, H-4), 2.46-2.41 (m, 1H, H-4), 2.26-2.20 (m, 1H, H-5), 1.89-1.86 (m, 1H, H-5), 0.88 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 188.9 (C-6), 154.0 (C-3), 148.4 (C-2), 73.5 (C-1), 34.4 (C-5), 31.2 (C-4), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.9 (Si(CH₃)₂), -5.0 (Si(CH₃)₂).

IR (thin film) 2953, 2928, 2856, 1692, 1258, 1075 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 262 (M+2xNH₄⁺), 244 (M+NH₄⁺), 227 (M+H⁺).

¹⁴ Khan, S.; Kato, N.; Hiramama, M. *Synlett* **2000**, 1494-1496.

120

C₁₄H₂₆O₂Si
 Exact Mass: 254,17
 Mol. Wt.: 254,44
 C, 66.09; H, 10.30; O, 12.58; Si, 11.04

To a suspension of (methoxymethyl)-triphenylphosphonium chloride (4.5 g, 13.2 mmol, 3.0 equiv) in THF (20 mL) at 0°C was added ^tBuOK (1.6 g, 13.2 mmol, 3.0 equiv). The resulting dark-orange mixture was stirred for 1 min and a solution of aldehyde **118** (1 g, 4.40 mmol) in THF (5 mL + 3 mL rinse) was rapidly cannulated. After 20 min of stirring, the reaction mixture was quenched by the addition of water and diluted with ether. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (18 cm x 1.8 cm, petroleum ether/ether 60:1) provided 841 mg (75%) of the expected diene **120** (light yellow oil) as an inseparable 2.6/1 mixture of diastereomers.

Spectra data for the mixture are reported below.

R_f 0.13 (70:1 petroleum ether/ether).

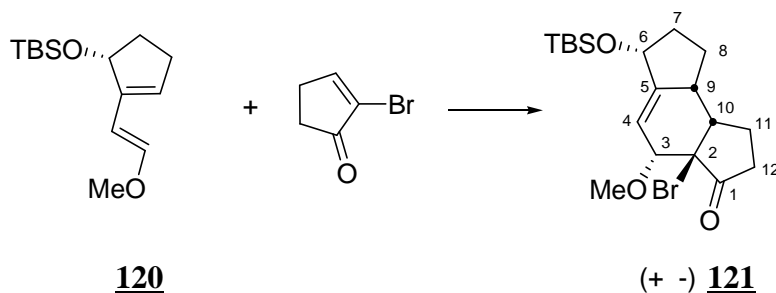
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.86 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.72H, H-6-*E*), 6.20 (br s, 0.28H, H-3-*Z*), 6.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 0.28H, H-6-*Z*), 5.62-5.61 (m, 0.72H, H-3-*E*), 5.66 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.72H, H-7-*E*), 4.95-4.92 (m, 0.72H, H-1-*E*), 4.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 0.28H, H-7-*Z*), 4.78-4.77 (m, 0.28H, H-1-*Z*), 3.72 (s, 2.16H, OCH₃-*E*), 3.54 (s, 0.84H, OCH₃-*Z*), 2.50-2.48 (m, 0.56 H, H-4-*Z*), 2.26-2.19 (m, 1.44H, H-4-*E*), 1.80-1.76 (m, 1.44H, H-5-*E*), 1.70-1.60 (m, 0.46H, H-5-*Z*), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.13 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 149.4, 148.9 (C-3), 141.0, 139.2 (C-2), 128.6, 128.4 (C-6), 100.3, 99.3 (C-7), 79.5 (C-1-*Z*), 77.7 (C-1-*E*), 56.1 (OCH₃), 34.6 (C-5-*E*), 33.7 (C-5-*Z*), 30.5 (C-4-*E*), 29.8 (C-4-*Z*), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 17.9 (Si(CH₃)₃), -3.8 (Si(CH₃)₂), -4.7 (Si(CH₃)).

IR (thin film) 2956, 2930, 2895, 2856, 1252, 1100 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 272 (M+NH₄⁺), 255 (M+H⁺).

121



C₁₉H₃₁BrO₃Si
Exact Mass: 414,12
Mol. Wt.: 415,44
C, 54.93; H, 7.52; Br, 19.23; O, 11.55; Si, 6.76

To a solution of diene **120** (100 mg, 0.39 mmol) and 2-bromocyclopentenone (82 mg, 0.51 mmol, 1.3 equiv) in toluene (2.5 mL) was refluxed under argon for 4 h. The mixture was concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (17 cm×1.8 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded 25 mg (15%, unoptimized) of **121** as the major adduct (light yellow oil) along with minute amount (1:10) of an inseparable diastereomer of unknown relative structure and isomerized starting diene of unknown structure (36 mg).

Spectral data of adduct **121** are reported below :

R_f 0.30 (10:1 petroleum ether / ether)

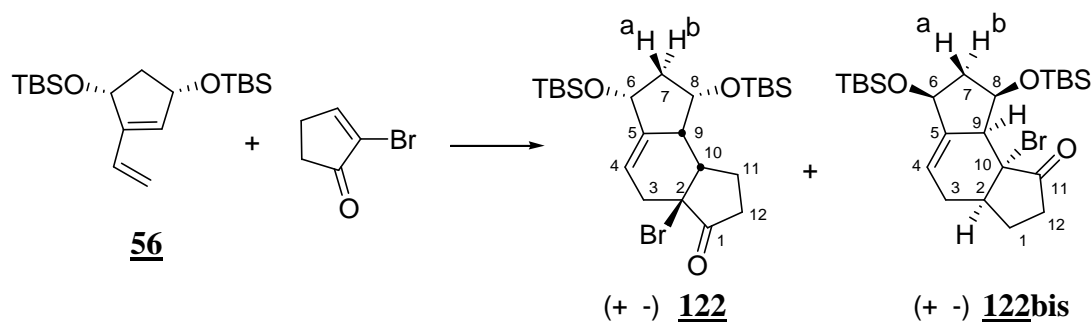
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.72 (br s, 1H, H-4), 4.62-4.58 (m, 1H, H-6), 4.12 (br s, 1H, H-3), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 2.82-2.75 (m, 1H, H-9), 2.63-2.57 (m, 1H, H-10), 2.48-2.42 (m, 1H, H-12), 2.21 (m, 1H, H-12), 2.05-1.99 (m, 1H, H-7), 1.91-1.82 (m, 3H, 2H-11, H-8), 1.92-1.82 (m, 1H, H-8), 1.74-1.65 (m, 1H, H-7), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 6H, 2xSi(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 210.7 (C-1), 147.1 (C-5), 112.3 (C-4), 81.2 (C-3), C-2 not observed, 73.3 (C-6), 58.9 (OCH₃), 46.1 (C-5), 36.1 (C-12), 34.0 (C-7), 33.7 (C-4), 25.8 (SiC(CH₃)), 22.9 (C-8), 20.6 (C-11), 18.2 (SiC(CH₃)), -4.6, -4.7 (2xSi(CH₃)).

IR (CCl₄) 2955, 2930, 1761, 1471, 1462, 1084 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 434-432 (M+NH₄⁺), 417-415 (M+H⁺), 382-380 (M-OCH₃+H⁺), 333 (M-OCH₃-Br+H⁺), 301.

122 and 122bis



C₂₄H₄₃BrO₃Si₂
 Exact Mass: 514,19
 Mol. Wt.: 515,67
 C, 55.90; H, 8.40; Br, 15.50; O, 9.31; Si, 10.89

To a solution of diene **56** (300 mg, 0.84 mmol) and 2-bromocyclopentenone (204 mg, 1.26 mmol, 1.5 equiv) in toluene (6 mL) was refluxed under Ar for 4 days. The mixture was concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (13 cmx2.4 cm, petroleum ether/ether 60:1) afforded 45 mg of unreacted diene **56**, 75 mg (17%, unoptimized) of regioadduct **122** as a sole diastereomer and 28 mg (6%, unoptimized) of regioadduct **122bis** as a 5:1 mixture of diastereomers.

Spectral data of first-eluting regioadduct **122** are reported below.

R_f 0.40 (60:1 petroleum ether / ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.60 (br s, 1H, H-4), 5.08 (dt, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H, H-8), 4.3 (br s, 1H, H-6), 3.27-3.24 (br s, 1H, H-9), 2.81-2.77 (m, 1H, H-2), 2.70-2.48 (m, 3H, H-1, H-3, H-12), 2.22 (dt, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 1H, H-7-a), 2.10 (ddd, *J* = 18.4, 8.8, 6.8 Hz, 1H, H-12), 1.99-1.94 (m, 1H, H-3), 1.68-1.60 (m, 2H, H-1, H-7-b), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.06 (s, 6H, 2xSi(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 210.2 (C-11), 144.0 (C-5), 120.5 (C-4), 71.6 (C-6), 70.0 (C-8), 68.0 (C-10), 54.3 (C-9), 44.6 (C-7), 44.0 (C-2), 33.4 (C-12), 30.8 (C-3), 26.6 (C-1), 25.2 (2xSiC(CH₃)), 23.1 (C-11), 18.2, 17.8 (2xSiC(CH₃)), -4.5 (4xSi(CH₃)).

IR (CCl₄) 2957, 2929, 2856, 1746, 1472, 1461, 1255, 1089 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 517-515 (M+H⁺).

Partie expérimentale

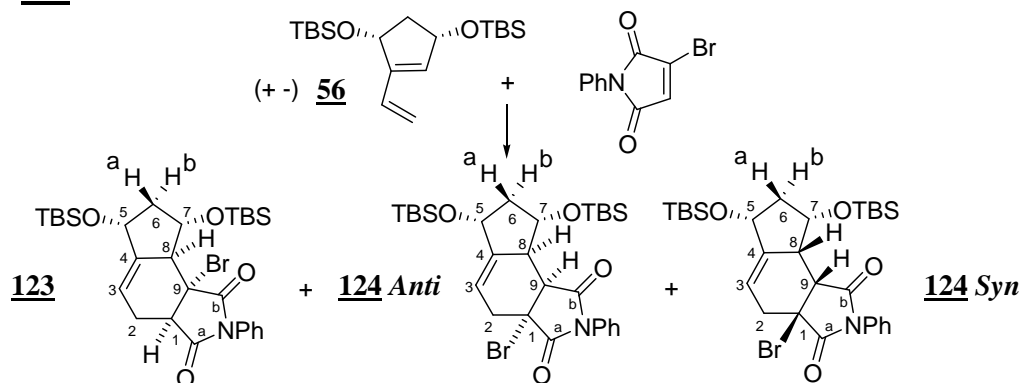
The structure of the major diastereomer relative to regioisomer **122bis** has been tentatively assigned on the basis of comparison with spectra of related compound.

R_f 0.27 (60:1 petroleum ether / ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.35 (br s, 1H, H-4), 4.43-4.39 (m, 2H, H-6, H-8), 2.88 (br s, 1H, H-9), 2.72-2.67 (m, 2H, H-3, H-10), 2.55-2.50 (m, 1H, H-3), 2.43-2.23 (m, 1H, H-11), 2.19-2.14 (m, 2H, H-7-a, H-12), 1.92-1.74 (m, 1H, H-11), 1.52-1.44 (m, 1H, H-12), 1.41 (q, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-7-b), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.06 (s, 6H, 2×Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 211.7 (C-1), 145.2 (C-5), 112.7 (C-4), C-2 not observed, 71.4, 70.4 (C-6, C-8), 48.0 (C-10), 45.2 (C-7), 39.6 (C-9), 33.4 (C-12), 30.8 (C-3), 26.0, 25.9 (2×SiC(CH₃)), 20.6 (C-11), 18.2 (2×Si(CH₃)), -4.1, -4.5 (4×Si(CH₃)).

123 and 124



$C_{29}H_{44}BrNO_4Si_2$
 Exact Mass: 605,2
 Mol. Wt.: 606,74
 C, 57.41; H, 7.31; Br, 13.17; N, 2.31; O, 10.55; Si, 9.26

This compound was obtained according to the general procedure described above with diene **56** (100 mg, 0.28 mmol) and Br-*N*-phenylmaleimide (71 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv) in toluene (2 mL) after a total reflux time of 6 hr. Flash chromatography (19 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 13:1) afforded 21 mg (12%) of a 93:7 **124 Anti** / **124 Syn** mixture of diastereomers (light yellow oil) as the first eluting fraction while the second eluting fraction afforded 106 mg (62%) of **123** as a single diastereomer (colorless wax that turned into a white solid after trituration in hexanes).

Spectral data of **123** are reported below :

Mp: 116-118°C. **Rf** 0.58 (7:1 petroleum ether/ether).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.46-7.41 (m, 3H, H-ar), 7.21-7.19 (m, 2H, H-ar), 5.93-5.90 (m, 1H, H-3), 5.19 (ddd, $J = 9.3, 6.8, 3.6$ Hz, 1H, H-7), 4.40-4.35 (m, 1H, H-5), 3.62 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H-1), 3.05 (ddd, $J = 9.6, 6.0, 2.0$ Hz, 1H, H-8), 2.85 (dd, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H, H-2), 2.65-2.57 (m, 1H, H-2), 2.61 (m, 1H, H-6-a), 2.33 (dt, $J = 12.4, 6.8$ Hz, 1H, H-6-b), 0.93 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.91 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.21 (s, 3H, $Si(CH_3)$), 0.14 (s, 3H, $Si(CH_3)$), 0.07 (s, 3H, $Si(CH_3)$), 0.06 (s, 3H, $Si(CH_3)$).

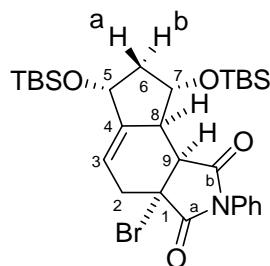
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 175.6 (C-a), 173.8 (C-b), 148.3 (C-4), 131.5 (Cq-ar), 129.2, 129.0, 126.3 (C-ar), 119.4 (C-3), 70.6 (C-5), 69.4 (C-7), 55.9 (C-8), 54.5 (C-9), 54.1 (C-1), 45.5 (C-6), 26.8 (C-2), 25.8, 25.7 ($2 \times SiC(CH_3)_3$), 18.2, 17.8 ($2 \times SiC(CH_3)_3$), -4.1, -4.5, -4.6, -4.8 ($4 \times Si(CH_3)$).

IR (CCl_4) 3048, 2957, 2857, 1723, 1500, 1380 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 608-606 ($M+H^+$), 550-548 ($M-Br+NH_4^+$), 476-474 ($M-OTBS+H^+$).

Anal. Calcd for $C_{29}H_{44}BrNO_4Si_2$: C, 57.41; H, 7.31. Found: C, 57.55; H, 7.28.

124 Anti



124 Anti

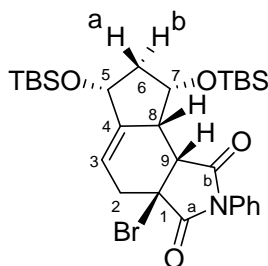
Spectral data of **124 Anti** are reported below :

Rf 0.77 (7:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43-7.40 (m, 3H, H-ar), 7.25-7.19 (m, 2H, H-ar), 5.82-5.79 (m, 1H, H-3), 4.74 (ddd, *J* = 10.4, 8.0, 6.4 Hz, 1H, H-7), 4.40-4.32 (m, 1H, H-5), 3.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-9), 3.38 (dd, *J* = 14.6, 6.8 Hz, 1H, H-2), 3.00-2.94 (m, 1H, H-8), 2.64 (dm, *J* = 14.6 Hz, 1H, H-2), 2.28 (dt, *J* = 11.6, 6.4 Hz, 1H, H-6-a), 1.75 (q, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-6-b), 0.93 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.17 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.14 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.5 (C-a), 173.7 (C-b), 149.3 (C-4), 131.4 (Cq-ar), 129.2, 126.7, 126.3 (C-ar), 118.2 (C-3), 70.6 (C-5), 68.6 (C-7), 55.1 (C-1), 52.2 (C-8), 44.9 (C-6), 36.3 (C-2), 25.8, 25.7 (2xSiC(CH₃)₃), 18.2, 17.9 (2xSiC(CH₃)₃), -4.6, -4.7 (2xSi(CH₃)), -4.9 (2xSi(CH₃)).

124 Syn



124 Syn

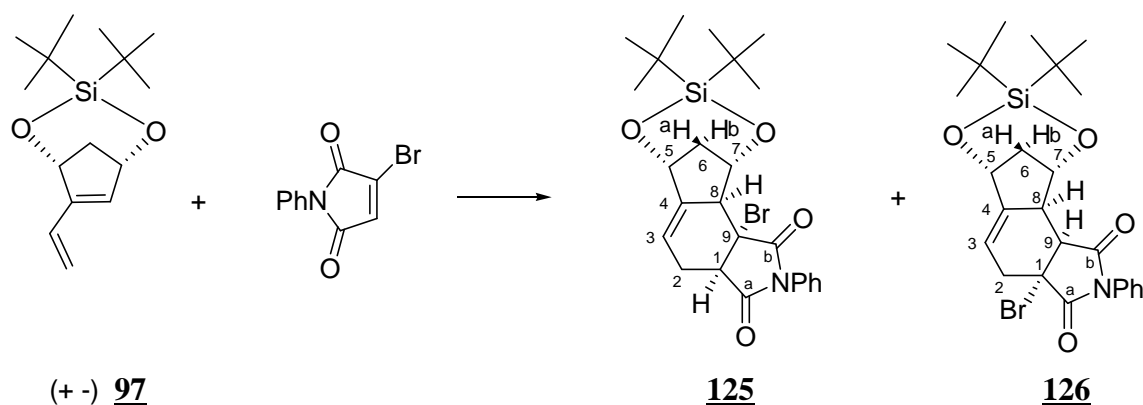
Spectral data of **124 Syn** are reported below :

Rf 0.77 (7:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43-7.40 (m, 3H, H-ar), 7.25-7.19 (m, 2H, H-ar), 5.93-5.90 (m, 1H, H-3), 5.22-5.18 (m, 1H, H-7), 4.58-4.51 (m, 1H, H-5), 3.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H-9), 3.35 (dd, J = 14.4, 6.8 Hz, 1H, H-2), 3.06-3.03 (m, 1H, H-8), 2.88-2.82 (m, 1H, H-2), 2.23-2.18 (m, 1H, H-6a), 1.75-1.70 (m, 1H, H-6b), 0.92 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.17 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.14 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8 (C-a), 172.8 (C-b), 148.2 (C-4), 131.6 (Cq-ar), 129.2, 126.7, 126.3 (C-ar), 117.6 (C-3), 70.1 (C-5), 69.3 (C-7), 55.9 (C-8), 55.1 (C-1), 53.1 (C-8), 43.0 (C-6), 38.4 (C-2), 25.8, 25.7 (2xSiC(CH₃)₃), 18.2, 17.9 (2xSi(CH₃)₃), -4.6, -4.7 (2xSi(CH₃)), -4.9 (2xSi(CH₃)).

125 and 126



$C_{25}H_{32}BrNO_4Si$
 Exact Mass: 517,13
 Mol. Wt.: 518,52
 C, 57.91; H, 6.22; Br, 15.41; N, 2.70; O, 12.34; Si, 5.42

This compound was obtained according to the general procedure described above with diene **97** (30 mg, 0.11 mmol) and Br-*N*-phenylmaleimide (28 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) in toluene (1 mL) after a total reflux time of 6 hr. Flash chromatography (12 cmx1.8 cm, petroleum ether/CH₂Cl₂ 2:1) afforded 36 mg (51%) of expected adduct as a mixture of two diastereoisomers (light yellow oil) **125** and **126** (ratio 4.5-1) that could not be separated.

Spectral data of major diastereoisomer **125** are reported below :

Rf 0.50 (1:1 petroleum ether/CH₂Cl₂).

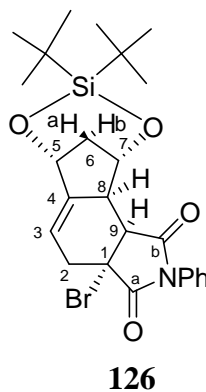
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.48-7.39 (m, 3H, H-ar), 7.19-7.17 (m, 2H, H-ar), 6.28-6.26 (m, 1H, H-3), 5.30 (br s, 1H, H-7), 4.74 (br s, 1H, H-5), 3.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-1), 3.39 (br s, 1H, H-8), 2.95 (dd, *J* = 15.0, 8.0 Hz, 1H, H-2), 2.57 (br s, 1H, H-6-a), 2.50 (br d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-2), 1.61-1.38 (m, 1H, H-6-b), 1.07, 1.00 (2s, 18H, 2SiC(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.9, 172.6 (C-a, C-b), 147.7 (C-4), 131.2, 129.2, 129.1, 126.1 (C-ar), 122.1 (C-3), 75.5, 74.9 (C-5, C-7), 58.4 (C-8), 56.0 (C-9), 52.7 (C-1), 40.6 (C-6), 28.3, 27.4 (2xSiC(CH₃)₃), 25.4 (C-2), 20.8, 20.6 (2xSiC(CH₃)₃).

IR (CCl₄) 2968, 2937, 2861, 1726, 1500, 1478, 1378, 1194, 1079 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 537-535 (M+NH₄⁺), 520-518 (M+H⁺), 481-479 (M-*t*Bu+NH₄⁺), 456 (M-*t*Bu+NH₄⁺).

126



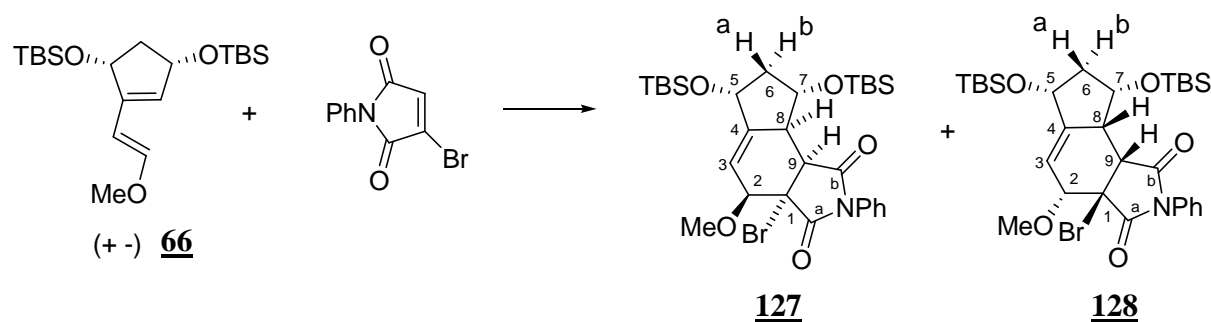
Spectral data of minor diastereoisomer **126** are reported below :

Rf 0.62 (1:1 petroleum ether/CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.48-7.39 (m, 3H, H-ar), 7.19-7.17 (m, 2H, H-ar), 6.18-6.16 (m, 1H, H-3), 5.13 (br s, 1H, H-7), 4.69 (br s, 1H, H-5), 3.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-9), 3.35-3.33 (m, 1H, H-8), 2.95 (dd, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 2.63 (br d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H-2), 2.57-2.49 (m, 1H, H-6), 1.61-1.38 (m, 1H, H-6-b), 1.06, 1.00 (2s, 18H, 2SiC(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.2, 173.4 (C-a, C-b), 147.7 (C-4), 131.2, 129.3, 129.2, 126.1 (C-ar), 122.1 (C-3), 74.9, 74.1 (C-5, C-7), 52.6 (C-8), 48.1 (C-9), (C-1 not observed), 41.6 (C-6), 35.0 (C-2), 28.2, 27.4 (2xSiC(CH₃)₃), 25.4 (C-2), 20.8, 20.6 (2xSiC(CH₃)₃).

127 and **128**



$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{BrNO}_5\text{Si}_2$
 Exact Mass: 635,21
 Mol. Wt.: 636,76
 C, 56.59; H, 7.28; Br, 12.55; N, 2.20; O, 12.56; Si, 8.82

This compound was obtained according to the general procedure described above with (*E*)-diene **66** (60 mg, 0.19 mmol) and Br-*N*-phenyl maleimide (39 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv) in toluene (2 mL) after a total reflux time of 4 hr. Flash chromatography (13 cmx1.8 cm, petroleum ether/ CH_2Cl_2 2:1) afforded 69 mg (70%) of a 2.5-3:1 mixture of diastereomers **127** and **128** (as a yellow oil) along with trace amount of a third unidentified one (presumably another regioisomer).

Spectral data of **127** are reported below :

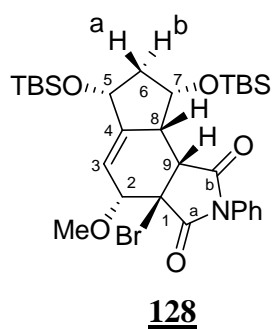
Rf 0.50 (3:1 petroleum ether/ CH_2Cl_2).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.51-7.41 (m, 3H, H-ar), 7.31-7.25 (m, 2H, H-ar), 5.86-5.85 (m, 1H, H-3), 5.09-5.03 (m, 1H, H-7), 4.48-4.45 (m, 1H, H-5), 4.32-4.31 (m, 1H, H-2), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-9), 2.84 (br s, 1H, H-8), 2.39 (dt, $J = 12.2, 6.4$ Hz, 1H, H-6-a), 1.83 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-6-b), 0.96 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.17 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.15 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.14 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.13 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.0, 170.1 (C-a, C-b), 149.3 (C-4), 131.5, 129.1, 128.9, 126.4 (C-ar), 120.7 (C-3), 85.6 (C-2), 70.6, 69.2 (C-5, C-7), 60.7 (C-1), 60.5 (OCH_3), 52.1 (C-8), 47.0 (C-6), 45.0 (C-9), 25.8, 25.6 ($2\times\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2, 18.0 ($2\times\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.6 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)$), -4.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (CCl_4) 2058, 2929, 1736, 1264 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 638-636 ($\text{M}+\text{H}^+$), 504-502 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}^+$), 473-471 ($\text{M}-\text{OTBS}-\text{OCH}_3+\text{H}^+$).

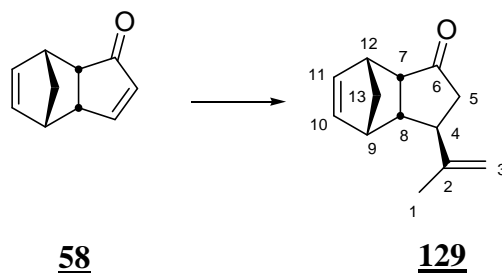


Spectral data of **128** are reported below :

Rf 0.61 (3:1 petroleum ether/CH₂Cl₂).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.47-7.37 (m, 3H, H-ar), 7.31-7.28 (m, 2H, H-ar), 5.75-5.74 (m, 1H, H-3), 4.66-4.60 (m, 2H, H-5, H-7), 4.43-4.42 (m, 1H, H-2), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-9), 2.86-2.85 (m, 1H, H-8), 2.48 (q, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-6-a), 2.26 (dt, *J* = 11.6, 6.8 Hz, 1H, H-6-b), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.94 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 6H, 2xSi(CH₃)), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.08 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.4, 170.0 (C-a, C-b), 150.7 (C-4), 132.0, 129.2, 129.0, 128.6, 126.6, 126.0 (C-ar), 119.2 (C-3), 87.1 (C-2), 70.9, 69.3 (C-5, C-7), 61.5 (C-1), 60.3 (OCH₃), 54.4 (C-8), 42.1 (C-6), 40.6 (C-9), 25.9, 25.8 (2xSiC(CH₃)₃), 18.2, 18.1 (2xSi(CH₃)), -4.4 (Si(CH₃)), -4.5 (Si(CH₃)), -4.9 (2xSi(CH₃)).

129

$C_{13}H_{16}O$
 Exact Mass: 188,12
 Mol. Wt.: 188,27
 C, 82.94; H, 8.57; O, 8.50

13.6 mL (6.8 mmol, 2.0 equiv) of a 0.5 M solution of isoprenyl magnesium bromide in THF was added to a suspension of CuI (130 mg, 0.82 mmol, 0.2 mmol) in THF (2.0 mL) at -78°C . After stirring for 15 min at this temperature, a solution of ketone **58** (500 mg, 3.4 mmol) in THF (2.0 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -78°C for 15 min and was then allowed to warm to 0°C for 1 hr. It was then quenched by the addition of a saturated aqueous NH_4Cl solution and diluted with ether. The aqueous layer was extracted twice with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (17 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 12:1) afforded 574 mg (89%) of expected compound **129** as a light yellow oil in diastereomerically pure form as judged by ^1H -NMR.

R_f 0.35 (10:1 petroleum ether/ether).

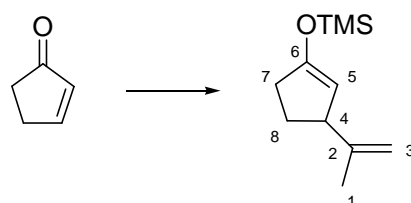
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.21 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H, H-10), 6.18 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H, H-10), 4.71-4.70 (m, 1H, H-3), 4.67-4.66 (m, 1H, H-3), 3.19-3.17 (m, 1H, H-12), 3.08-3.07 (m, 1H, H-9), 2.96 (br dd, $J = 9.4, 4.4, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 2.81 (dt, $J = 9.4, 4.0$ Hz, 1H, H-8), 2.30-2.20 (m, 1H, H-4), 1.76 (s, 3H, CH_3), 1.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-13), 1.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-13).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 219.8 (C-6), 148.3 (C-2), 136.4 (C-10), 135.0 (C-11), 108.8 (C-3), 54.7 (C-7), 52.4 (C-13), 47.7 (C-8), 47.1 (C-9), 46.3 (C-5), 46.2 (C-12), 43.8 (C-4), 20.8 (CH_3).

IR (thin film) 2968, 2867, 1732, 1646, 1451, 1340, 1175 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 206 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 189 ($\text{M}+\text{H}^+$), 171, 150, 140 ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_6+\text{NH}_4^+$), 123 ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_6+\text{H}^+$).

129bis



129

C₁₁H₂₀OSi
 Exact Mass: 196,13
 Mol. Wt.: 196,36
 C, 67.28; H, 10.27; O, 8.15; Si, 14.30

The procedure used was described by Snider *et al. J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3615-3626.

The same protocole as the one used for the preparation of silyl enol ether **129bis** was followed using 2-cyclopentenone (810 μ L, 10 mmol), 2-bromopropene (1.8 mL, 20 mmol, 2.0 equiv), 23.5 mL (40 mmol, 4.0 equiv) of a 1.7 M solution of *t*-BuLi in pentane, CuCN (900 mg, 10 mmol, 1.0 equiv) and TMSCl (1.8 mL, 14 mmol, 1.4 equiv). At the end of the reaction, a saturated aqueous NaHCO₃ solution was added and the mixture was diluted with Et₂O. The layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of NaHCO₃-deactivated silica gel (14 cm \times 2.3 cm, petroleum ether/ether/Et₃N 10:1:0.2) afforded known silyl enol ether¹⁵ (1.90 g, 96%) as a yellow oil.

R_f 0.62 (10:1 petroleum ether/ether).

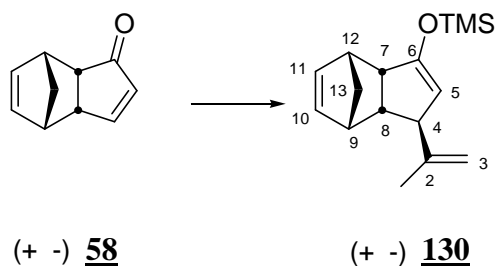
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.73-4.72 (m, 1H, H-3), 4.65-4.63 (m, 1H, H-3), 4.58-4.57 (m, 1H, H-5), 3.30-3.26 (m, 1H, H-4), 2.36-2.23 (m, 1H, H-7), 2.15-2.05 (m, 1H, H-7), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.64-1.56 (m, 1H, H-8), 0.96-0.82 (m, 1H, H-8), 0.22 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 155.7 (C-2), 150.2 (C-6), 108.3 (C-3), 105.3 (C-5), 49.1 (C-4), 33.4 (C-7), 27.6 (C-8), 19.9 (CH₃), 0.00 (3 \times Si(CH₃)₃).

IR (thin film) 2958, 2852, 1646, 1344, 1253 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 197 (M+H⁺).

¹⁵ Snider *et al. J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3615-3626

130

C₁₆H₂₄OSi
 Exact Mass: 260,16
 Mol. Wt.: 260,45
 C, 73.79; H, 9.29; O, 6.14; Si, 10.78

The procedure used was adapted from Snider *et al*, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3615-3626.

To a solution of 2-bromopropene (185 μ L, 2.05 mmol, 2.0 equiv) in THF (2 mL) at -78°C was added dropwise 2.7 mL (4.30 mmol, 4.2 equiv) of a 1.6 M solution of *t*-BuLi in pentane. After 45 min of stirring at this temperature, CuCN (92 mg, 1.03 mmol, 1.0 equiv) was added and the resulting mixture was warmed to 0°C . After stirring for 30 min, the brown-black mixture was cooled down to -78°C and a solution of enone **58** (150 mg, 1.03 mmol) in THF (1 mL + 1 mL rinse) was added dropwise. The mixture was stirred for 2 h at -78°C . TMSCl (260 μ L, 2.06 mmol, 2.0 equiv) was added and the mixture was warmed to 0°C . A saturated aqueous NaHCO₃ solution was added and the mixture was diluted with Et₂O. The layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of NaHCO₃-deactivated silica gel (8 cm \times 1.8 cm, petroleum ether/ether 100:1) afforded expected silyl enol ether **130** as a yellow oil (257 mg, 96%) (that turned into a white solid upon standing in the fridge) in diastereomerically pure form as judged by ¹H-NMR. This procedure has been successfully applied to a 5g-scale.

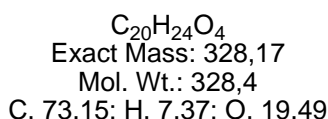
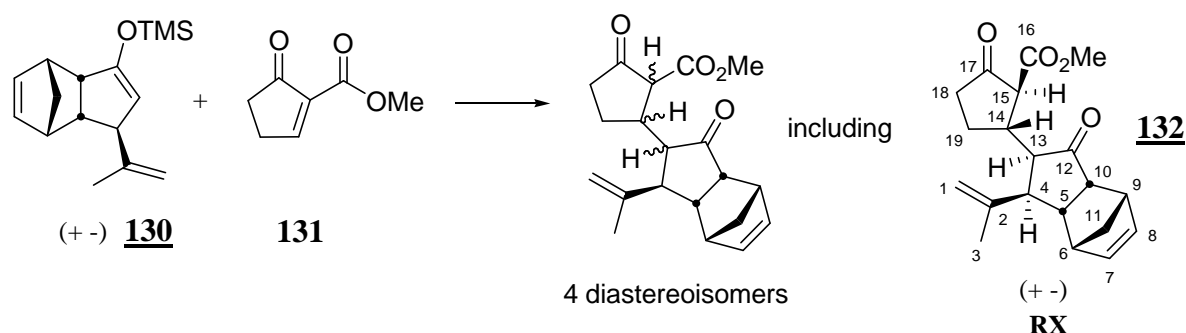
R_f 0.15 (petroleum ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.08-6.07 (m, 2H, H-10, H-11), 4.66 (dd, J = 2.0, 1.4 Hz, 1H, H-3), 4.60 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H, H-3), 4.33-4.32 (m, 1H, H-5), 2.99 (ddd, J = 5.6, 4.4, 3.2 Hz, 1H, H-4), 2.96-2.94 (m, 1H, H-9), 2.88-2.83 (m, 1H, H-12), 2.46 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H, H-7), 2.35 (dt, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H, H-8), 1.71 (s, 3H, H-1), 1.53 (dt, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H, H-13), 1.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-13), 0.23 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 150.9 (C-6), 146.1 (C-2), 135.6, 133.3 (C-10, C-11), 108.1 (C-3), 106.2 (C-5), 51.5 (C-4), 53.2 (C-7), 50.1 (C-13), 46.6 (C-8), 46.2 (C-9), 43.8 (C-12), 20.6 (C-1), 0.07 (3xSi(CH₃)).

IR (thin film) 2963, 1638, 1339, 1253, 1212 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 261 (M+H⁺), 195 (M-C₅H₆+H⁺).

132

To a solution of THF (2mL) at -15°C (acetone/ice bath) was added 800 μL (2.10 mmol, 1.8 equiv) of a 2.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes. A solution of silyl enol ether **130** (300 mg, 1.15 mmol) in THF (2 mL + 1 mL rinse) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred at this temperature for 20 min. It was cooled to -78°C and a solution of enoate **131** (330 mg, 2.35 mmol, 2.05 equiv) in THF (2mL) was added dropwise. The mixture was then allowed to warm to -30°C over 3 hr. At this point, a saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford a crude mixture of 4 major diastereomers. Purification by flash chromatography on silica gel (14 cmx2.6 cm, petroleum ether/ether 3:1) afforded a first eluting fraction consisting of 183 mg of a mixture of 2 inseparable diastereoisomers as a light yellow oil, a second eluting fraction consisting of a single diastereomer (**132**) as a white solid (55 mg) and a last fraction consisting of 44 mg of a mixture of **132** and another diastereomer. The combined yield being 272 mg (72%). The ratio of these major diastereomers could not be precisely determined by ^1H nor ^{13}C NMR due to peaks overlapping. Only spectral data of diastereomer **132** are reported below.

Originally obtained as a white solid, this material was recrystallized in diisopropyl ether to afford colorless crystals suitable for X-ray analysis.

R_f 0.48 (1:1 petroleum ether/ether).

Mp: 133-135 $^{\circ}\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.32 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 1H, H-7), 6.09 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H, H-8), 4.82 (s, 2H, 2H-1), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.21 (br s, 1H, H-9), 3.11 (br s, 1H, H-6), 3.03 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-15), 2.96 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H, H-10), 2.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-4), 2.66 (dd, $J = 8.9, 4.0$ Hz, 1H, H-5), 2.55 (dq, $J = 11.0, 6.4$ Hz, 1H, H-14), 2.34-2.25 (m, 2H, H-18, H-19), 2.20-2.15 (m, 1H, H-18), 2.12-2.07 (m, 1H, H-13), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.54 (d, $J = 8.2$ Hz 1H, H-11), 1.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-11), 1.26 (m, 1H, H-19).

Partie expérimentale

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 218.3 (C-12), 212.4 (C-17), 169.7 (C-16), 145.9 (C-2), 136.8 (C-8), 135.2 (C-7), 113.4 (C-1), 59.7 (C-15), 58.9 (C-13), 54.1 (C-11), 52.6 (C-10), 52.4 (OCH_3), 48.2 (C-4), 47.4 (C-9, C-6), 45.0 (C-5), 37.7 (C-14), 37.1 (C-18), 27.1 (C-19), 19.7 (CH_3).

IR (CCl_4) 3072, 2973, 2949, 1758, 1731, 1194 cm^{-1} .

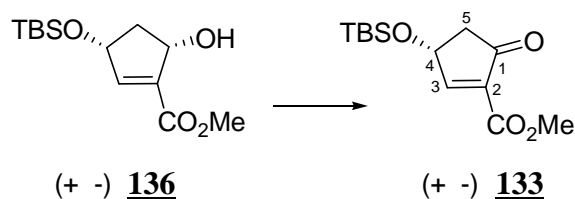
MS (GC, CI NH_3) m/z 346 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 329 ($\text{M}+\text{H}^+$), 279 ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_6+\text{NH}_4^+$), 262 ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_6+\text{H}^+$), 158, 142.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 73.15; H, 7.37. Found: C, 73.08; H, 7.36.

Crystal data for **132**

Compound	jaf745
Molecular formula	C ₂₀ H ₂₄ O ₄
Molecular weight	328.39
Crystal habit	colorless block
Crystal dimensions(mm)	0.18x0.16x0.16
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a(Å)	12.5610(10)
b(Å)	9.4250(10)
c(Å)	14.2060(10)
α(°)	90.00
β(°)	97.0000(10)
γ(°)	90.00
V(Å ³)	1669.3(3)
Z	4
d(g·cm ⁻³)	1.307
F(000)	704
μ(cm ⁻¹)	0.090
Absorption corrections	multi-scan ; 0.9840 min, 0.9858 max
Diffractometer	KappaCCD
X-ray source	MoKα
λ(Å)	0.71069
Monochromator	graphite
T (K)	150.0(1)
Scan mode	phi and omega scans
Maximum θ	30.02
HKL ranges	-17 17 ; -13 13 ; -19 19
Reflections measured	8534
Unique data	8535
Rint	0.0000
Reflections used	6836
Criterion	I > 2σ(I)
Refinement type	Fsqd
Hydrogen atoms	mixed
Parameters refined	221
Reflections / parameter	30
wR2	0.1471
R1	0.0476
Weights a, b	0.0732 ; 0.3866
GoF	1.052
difference peak / hole (e Å ⁻³)	0.299(0.059) / -0.257(0.059)

Note: Crystals were found to be twinned by a twofold rotation about the [-1 0 1] reciprocal lattice direction, BASF=0.19.

133

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Si}$
 Exact Mass: 270,13
 Mol. Wt.: 270,4
 C, 57.74; H, 8.20; O, 23.67; Si, 10.39

The procedure used was adapted from Paquette *et al.* *Synthesis* **2002**, 2105-2109.

To a solution of alcohol **136** (100 mg, 0.37 mmol) in CH_2Cl_2 (5mL) were successively added solid NaHCO_3 (310 mg, 3.70 mmol, 10 equiv) and Dess-Martin periodinane (233 mg, 0.55 mmol, 1.5 equiv). The resulting mixture was stirred for 12 h. It was then diluted with pentane and filtered through a pad of Celite. The volatiles were removed *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (15 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 2.5:1) afforded 89 mg (90%) of enone **133** as a colorless oil that turned into a white solid upon standing in the fridge.¹⁶

R_f 0.30 (3:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-3), 4.92 (dt, $J = 6.2, 2.4$ Hz, 1H, H-4), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 2.89 (dd, $J = 18.3, 6.8$ Hz, 1H, H-5), 2.44 (dd, $J = 18.3, 2.6$ Hz, 1H, H-5), 0.90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.14 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.12 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

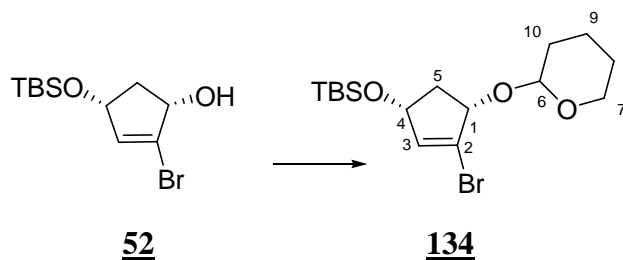
¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 199.8 (C-1), 169.6 (C-3), 136.6 (C-2), 57.4 (OCH_3), 47.2 (C-5), 25.6 ($\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)$), 18.0 ($\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -4.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (thin film) 2953, 2930, 2858, 1762, 1732 (br), 1436, 1277, 1258 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 288 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 271 ($\text{M}+\text{H}^+$), 213, 133.

HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}+\text{H}^+$: 271.1366. Found: 271.1362.

¹⁶ For another synthesis of **133** using carbene chemistry : Yakura, T.; Uehi, A.; Kitamura, T.; Tanaka, K.; Naneki, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7461-7470.

134

C₁₆H₂₉BrO₃Si
 Exact Mass: 376,11
 Mol. Wt.: 377,39
 C, 50.92; H, 7.75; Br, 21.17; O, 12.72; Si, 7.44

To a solution of alcohol **52** (3.5 g, 12.0 mmol) and PPTS (900 mg, 4.0 mmol, 0.30 equiv) was added DHP (6.60 mL, 72.0 mmol, 6.0 equiv). The resulting mixture was stirred overnight at 20°C. Water and ether were added. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (20 cmx4.0 cm, petroleum ether/ether 50:1) afforded 4.03 g (89%) of expected protected alcohol **134** as a 1:1 mixture of inseparable diastereomers. Spectral data of the mixture is reported below.

R_f 0.73 (6:1 petroleum ether/ether).

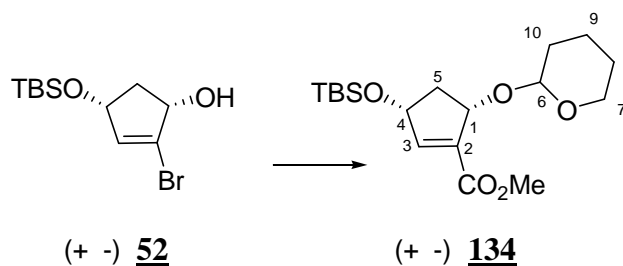
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.05-6.04 (m, 0.5H, H-3), 5.99-5.98 (m, 0.5H, H-3), 4.88 (dd, *J* = 3.6, 3.2 Hz, 0.5H, H-6), 4.76 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 0.5H, H-6), 4.62-4.53 (m, 1.5H, H-1, H-4), 4.43-4.39 (m, 0.5H, H-1 or H-4), 4.07 (dt, *J* = 10.4, 2.8 Hz, 0.5H, H-7), 3.89-3.83 (m, 0.5H, H-7), 3.56-3.51 (m, 1H, H-7), 2.84-2.72 (m, 1H, H-5), 1.95-1.63 (m, 7H, H-5, H-8, H-9, H-10), 0.87 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 137.1, 136.6 (C-3), 127.3, 126.4 (C-2), 100.6, 95.2 (C-6), 83.6, 81.1, 73.9, 73.1 (C-1, C-4), 62.2, 61.9 (C-7), 42.9, 41.0 (C-5), 30.5, 30.2 (C-10), 25.7, 25.4 (C-8, SiC(CH₃)₃), 19.2, 18.4 (C-9), 18.0 (SiC(CH₃)₃), -4.8 (2xSi(CH₃)).

IR (thin film) 2952, 1621, 1472, 1355, 1253 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 397-395 (M+NH₄⁺), 378-376 (M+H⁺), 278-276 (M-OTHP+H⁺), 246-244 (M-OTBS+NH₄⁺), 228-226 (M-OTBS+H⁺).

HRMS Calcd for C₁₆H₂₂O₃⁷⁹BrSi+H⁺: 377.1135. Found: 377.1133.
 Calcd for C₁₆H₂₂O₃⁸¹BrSi+H⁺: 379.1138. Found: 379.1140.

135

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$
 Exact Mass: 356,2
 Mol. Wt.: 356,53
 C, 60.64; H, 9.05; O, 22.44; Si, 7.88

To a solution of THF (60 mL) at -78°C was added 17.2 mL of a 1.55M solution of *t*-BuLi in pentane. A solution of bromide **52** (4.38 g, 11.6 mmol) was then added dropwise. After 3 min of stirring at -78°C , methylchloroformate (9mL, 0.12 mol, 10 equiv) was added all at once. After 20 min, a saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (24 cmx5.2 cm, gradient of ether in petroleum ether 1:15 1:10 1:5) afforded 3.02 g (73%) of expected compound **134** -as a colorless oil- as a 1:1 mixture of inseparable diastereomers. Spectral data of the mixture is reported below.

R_f 0.25 (10:1 petroleum ether/ether)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.75 (br s, 0.5H, H-3), 6.65 (br s, 0.5H, H-3), 4.98-4.96 (m, 0.5H), 4.93-4.92 (m, 0.5H), 4.83-4.80 (m, 0.5H), 4.72-4.69 (m, 0.5H), 4.65-4.61 (m, 2H, H-1), 4.14 (dd, $J = 10.8, 2.4$ Hz, 1H, H-7), 3.77 (s, 1.5H, OCH_3), 3.75 (s, 1.5H, OCH_3), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.83 (dt, $J = 13.7, 7.2$ Hz, 0.5H, H-5), 2.72 (dt, $J = 13.7, 7.2$ Hz, 0.5H, H-5), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

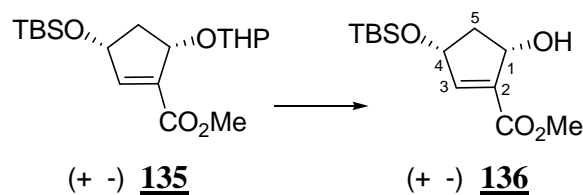
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 164.8, 164.6 ($\text{C}=\text{O}$), 149.2 (C-3), 137.5, 137.2 (C-2), 99.9, 94.5 (C-6), 78.5, 74.8, 73.8, 72.9 (C-1, C-4), 62.4, 61.0 (C-7), 51.5 (OCH_3), 43.2, 40.8 (C-5), 30.6, 30.4 (C-10), 25.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.6, 25.4 (C-8), 19.4, 18.8 (C-9), 18.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.7 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (thin film) 2931, 1735, 1637, 1438 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 374 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 357 ($\text{M}+\text{H}^+$), 274 ($\text{M}-\text{OTHP}+\text{NH}_4^+$), 256 ($\text{M}-\text{OTHP}+\text{H}^+$).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$: C, 60.64; H, 9.05. Found: C, 60.51; H, 9.19.

136



$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}$
 Exact Mass: 272,14
 Mol. Wt.: 272,41
 C, 57.32; H, 8.88; O, 23.49; Si, 10.31

The procedure used was adapted from Shibasaki *et al Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 663-664.

To a solution of THP-protected alcohol **135** (3.03g, 8.50 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at -78°C was added 34 mL (34 mmol, 4 equiv) of a 1.0 M solution of Me_2AlCl in hexanes. The resulting mixture was stirred for 30 min at -78°C then allowed to warm to 20°C over 5 h. At this point, a saturated aqueous NaHCO_3 solution was slowly added. The mixture was diluted with ether. The aqueous phase was extracted three times with ether and the combined organic extracts were washed with a 1.0 M aqueous HCl solution, brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (20 cm \times 5 cm, gradient of ether in petroleum ether 1:5 1:3 1:2) afforded 1.77 g (77%) of expected compound **136** as a yellow oil that solidified upon standing in the fridge.

R_f 0.22 (3:1 petroleum ether/ether)

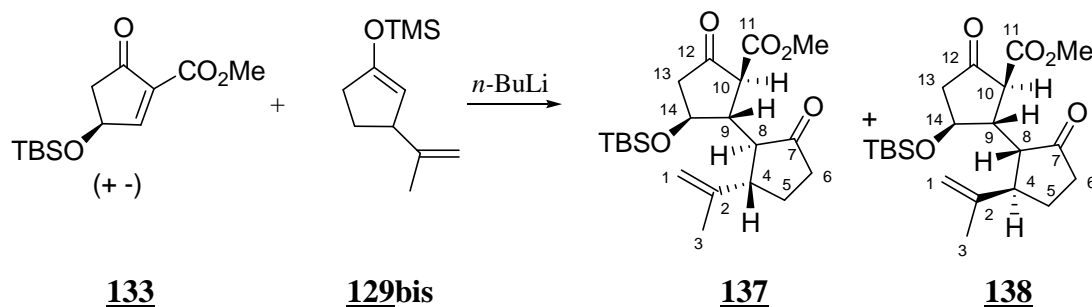
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.72-6.71 (m, 1H, H-3), 4.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H-4), 4.71 (tm, J = 6.2 Hz, 1H, H-1), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.07 (br s, 1H, OH), 2.78 (dt, J = 13.3, 7.2 Hz, 1H, H-5), 2.73 (dt, J = 13.3, 5.8 Hz, 1H, H-5), 0.89 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 165.4 (C=O), 146.3 (C-3), 137.7 (C-2), 73.0, 72.8 (C-1, C-4), 51.8 (OCH_3), 43.0 (C-5), 25.7 ($\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)$), 18.0 ($\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), -4.7, -4.8 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (thin film) 3508 (br b), 2955, 2856, 1716, 1472, 1437, 1362, 1258 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 290 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 273 ($\text{M}+\text{H}^+$), 255 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$) 158 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}^+$).

HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}+\text{NH}_4^+$: 290.1788. Found: 290.1783.

137 and **138**

$C_{21}H_{34}O_5Si$
 Exact Mass: 394,22
 Mol. Wt.: 394,58
 C, 63.92; H, 8.69; O, 20.27; Si, 7.12

To a solution of THF (2mL) at $-15^{\circ}C$ (acetone/ice bath) was added 250 μL (0.51 mmol, 1.8 equiv) of a 2.1 M solution of *n*-BuLi in hexanes. A solution of silyl enol ether **129bis** (56 mg, 0.21 mmol) in THF (500 μL + 500 μL rinse) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred at this temperature for 20 min. It was cooled to $-78^{\circ}C$ and a solution of enoate **133** (100 mg, 0.37 mmol, 1.3 equiv) in THF (1mL) was added dropwise. The mixture was then allowed to warm to $-30^{\circ}C$ over 3 hr. At this point, a saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford a crude 1:1 mixture of 2 diastereomers. Purification by flash chromatography on silica gel (11 cmx2.4 cm, petroleum ether/ether 4:1). A first eluting fraction provided 14 mg of material consisting of a single diastereomer (**137**) as a light yellow oil and a second eluting fraction gave 20 mg of a mixture of diastereoisomer **137** and **138** (ratio 1.5/1). The combined yield being 34 mg (41% corrected).

Only spectral data of diastereomer **127** are reported below.

R_f 0.41 (2:1 petroleum ether/ether).

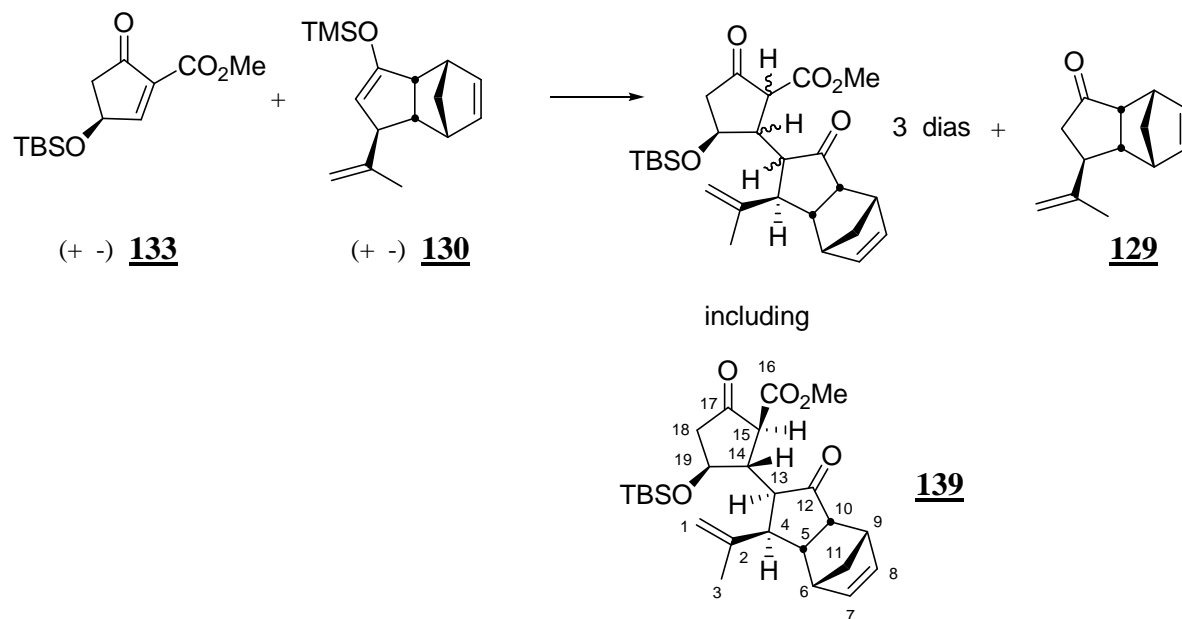
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.96 (br s, 1H, H-1), 4.89 (br s, 1H, H-1), 4.80 (ddd, $J = 9.4, 7.6, 1.5$ Hz, 1H, H-14), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-10), 2.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-13), 2.73 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 2.63 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, H-8), 2.53-2.43 (m, 2H, H-4, H-6), 2.35 (dd, $J = 18.0, 9.4$ Hz, 1H, H-13), 2.24-2.11 (m, 2H, H-5, H-6), 1.79 (s, 3H, CH_3), 1.76-1.68 (m, 1H, H-5), 0.93 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.11 (s, 3H, $Si(CH_3)$), 0.10 (s, 3H, $Si(CH_3)$).

Partie expérimentale

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 218.2 (C-12), 206.4 (C-7), 169.7 (C-11), 143.9 (C-2), 112.8 (C-1), 69.3 (C-14), 56.2 (C-10), 52.4 (OCH_3), 49.7 (C-8), 48.7 (C-4), 47.5 (C-13), 47.1 (C-9), 38.6 (C-6), 26.7 (C-5), 25.6 ($\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)$), 18.7 (CH_3), 17.8 ($\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -4.6, -4.9 ($2\times\text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (CCl_4) 2954, 2930, 1763, 1737, 1259 cm^{-1} .

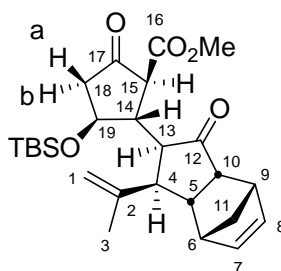
MS (GC, CI NH_3) m/z 395 ($\text{M}+\text{H}^+$), 263 ($\text{M}-\text{OTBS}+\text{H}^+$).

139

$C_{26}H_{38}O_5Si$
 Exact Mass: 458,25
 Mol. Wt.: 458,66
 C, 68.08; H, 8.35; O, 17.44; Si, 6.12

To a solution of THF (2mL) at $-15^{\circ}C$ (acetone/ice bath) was added 210 μL (0.32 mmol, 1.5 equiv) of a 1.5 M solution of *n*-BuLi in hexanes. A solution of silyl enol ether **130** (55 mg, 0.21 mmol) in THF (500 μL + 500 μL rinse) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred at this temperature for 20 min. It was cooled to $-78^{\circ}C$ and a solution of enoate **133** (57 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) in THF (1mL) was added dropwise. The mixture was then allowed to warm to $-30^{\circ}C$ over 3 hr. At this point, a saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford a crude mixture of 3 major diastereomers. Purification by flash chromatography on silica gel (18 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded 8 mg of ketone **129** (20%) as the first eluting fraction. A second eluting fraction provided 20 mg of material consisting of a single diastereomer (**139**) as a light yellow oil and a third eluting fraction gave 20 mg of an inseparable mixture of two other diastereomers (in a 1.5/1 ratio). The combined yield being 40 mg (41%-52% corrected). The ratio of these major diastereomers could not be precisely determined by 1H or ^{13}C NMR due to peaks overlapping on the crude reaction mixture.

Only spectral data of diastereomer **139** are reported below.



139

R_f 0.63 (4:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.21 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H, H-7), 6.01 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H, H-8), 4.89 (br s, 1H, H-1), 4.78 (br s, 1H, H-1), 4.66 (ddd, *J* = 9.2, 7.2, 2.0 Hz, 1H, H-19), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.31 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-15), 3.18 (br s, 1H, H-9), 3.06-2.98 (m, 2H, H-10, H-13), 2.96 (dt, *J* = 13.4, 2.4 Hz, 1H, H-5), 2.78-2.74 (m, 1H, H-6), 2.69 (dt, *J* = 18.2, 7.6 Hz, 1H, H-18-b), 2.50 (ddd, *J* = 12.0, 9.2, 2.4 Hz, 1H, H-14), 2.26 (dd, *J* = 18.2, 9.2 Hz, 1H, H-18-a), 1.98 (dd, *J* = 13.4, 7.8 Hz, 1H, H-4), 1.83 (s, 3H, CH₃), 1.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-11), 1.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-11), 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.02 (s, 6H, 2xSi(CH₃)).

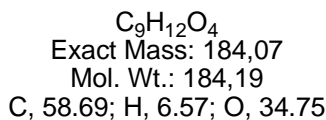
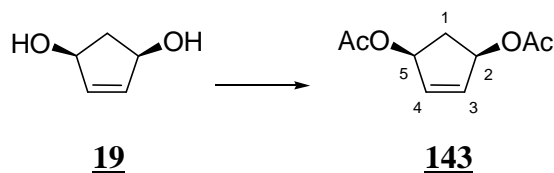
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 217.1 (C-12), 207.2 (C-17), 169.7 (C-16), 144.3 (C-2), 137.2 (C-8), 135.6 (C-7), 111.6 (C-1), 69.0 (C-19), 56.0 (C-15), 54.9 (OCH₃), 54.6 (C-11), 52.4 (C-10), 52.3 (C-13), 49.6 (C-4), 47.6 (C-18), 45.8 (C-14), 44.9 (C-6), 44.8 (C-9), 44.4 (C-5), 25.6 (SiC(CH₃)), 19.7 (CH₃), 17.7 (SiC(CH₃)₃), -4.6, -5.1 (2xSi(CH₃)).

IR (CCl₄) 2977, 2934, 2864, 1762, 1734, 1443, 1382, 1151, 1120 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 476 (M+NH₄⁺), 459 (M+H⁺), 445, 392 (M-C₅H₆+H⁺), 326 (M-OTBS+H⁺), 261 (M-OTBS-C₅H₆+H⁺).

HRMS Calcd for C₂₆H₃₈O₅Si+H⁺: 459.2567 Found:459.2560.

143



The procedure used was adapted from Johnson *et al* *J. Am. Chem. Soc.* **1988** 110, 4726-4735.

To a solution of *meso*-diol **19** (1.8 g, 18 mmol), DMAP (200 mg, 1.8 mmol, 0.1 equiv) in pyridine (20 mL) at 0°C was added Ac₂O (6.8 mL, 7.2 mmol, 4.0 equiv) over 30 min. The reaction mixture was then warmed to 20°C for 1 h. It was then poured onto ice water. The layers were separated. The organic phase was washed with a 1.0 M aqueous HCl solution.. The aqueous layer was extracted twice with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (13 cmx4 cm, petroleum ether/ether 5:1) afforded 3.0 g (90%) of expected *meso*-diacetate¹⁷ **143** as a light yellow oil.

R_f 0.80 (1:1 petroleum ether/ether).

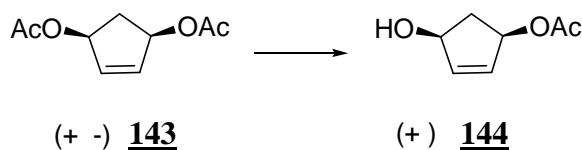
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.10 (s, 2H, H-3, H-4), 5.56 (dd, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 2H, H-2, H-5), 2.89 (dt, *J* = 15.0, 7.6 Hz, 1H, H-1), 2.07 (s, 6H, CH₃), 1.75 (dt, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 1H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.6 (2xC=O), 134.5 (C-3, C-4), 76.5 (C-2, C-5), 37.0 (C-1), 21.0 (2xCH₃).

IR (thin film) 2950, 1732 (br), 1366, 1233 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 220 (M+2NH₄⁺), 202 (M+NH₄⁺), 126 (M-OAc+H⁺).

¹⁷ Johnson, C.R.; Penning, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988** 110, 4726-4735.

144

C₇H₁₀O₃
 Exact Mass: 142,06
 Mol. Wt.: 142,15
 C, 59.14; H, 7.09; O, 33.77

The procedure used was described by Deardoff *et al Org. Syn.* **1995**, 73, 25-35 and Mann *et al J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 3592-3598.

To a buffered solution of NaH₂PO₄·2H₂O adjusted to pH=6.9 with concentrated NaOH solution (100 g of NaH₂PO₄·2H₂O in 200 mL of glass-distilled water, then diluted to 500 mL) and 200 mg (3.10 mmol, 0.15 equiv) of NaN₃ was added 1000 units of lyophilized electric eel acetylcholineesterase (Sigma-Aldrich). After 5 min, the enzymes was dissolved and *meso*-diacetate **143** was added. The two-phase mixture was gently stirred overnight. The reaction mixture was then extracted with AcOEt (×6). The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (13 cmx4 cm, ether) afforded 2.90 g (94%) of expected enriched (+)-allylic alcohol **144**.

R_f 0.62 (ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.28 (ddd, *J* = 5.6, 2.0, 1.4 Hz, 1H, H-3), 5.92 (ddd, *J* = 5.6, 3.2, 2.0 Hz, 1H, H-4), 5.45-5.44 (m, 1H, H-2), 4.68-4.66 (m, 1H, H-5), 2.95 (br s, 1H, OH), 2.77 (dt, *J* = 14.6, 7.6 Hz, 1H, H-1), 2.00 (s, 3H, CH₃), 1.50 (dt, *J* = 14.6, 4.1 Hz, 1H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.8 (C=O), 138.4 (C-3), 132.1 (C-4), 76.8 (C-2), 74.4 (C-5), 40.2 (C-1), 21 (CH₃).

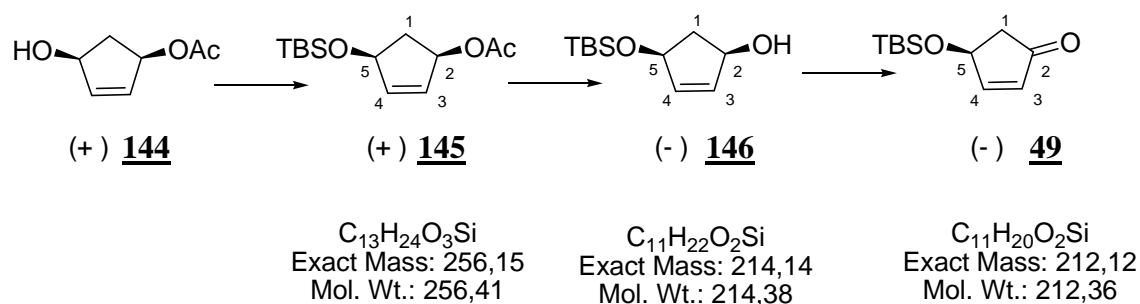
IR (thin film) 2950, 1732 (br), 1366, 1233 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 160 (M+NH₄⁺), 143 (M+H⁺), 125 (M-H₂O+H⁺).

[α]_D + 72.4 (*c* 0.75, CHCl₃) Litt.¹⁸ + 73.8 (*c* 1.25, CHCl₃).

¹⁸ Deardoff, D.; Windbam, C. Q.; Craney, C. *Org Synth.* **1995**, 73, 25-35.

145, 146, (-)-49



The procedure used was adapted from Paquette et al *Org. Synth.* **1995**, 73, 44-49.

To a solution of (+)-allylic alcohol **144** (2.0 g, 14.1 mmol), DMAP (345 mg, 2.8 mmol, 0.2 equiv) and Et_3N (2.9 mL, 21.1 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (50 mL) was added portionwise TBSCl (2.75 g, 18.3 mmol, 1.3 equiv). After stirring overnight at 20°C, water was added. The layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Filtration through a pad of silica gel (18 cmx2.8 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded 3.59 g (99%) expected (+)-allylic acetate **145** as a colorless oil.

R_f 0.67 (10:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.97 (dt, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H, H-3), 5.89 (dt, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H, H-4), 5.48-5.43 (m, 1H, H-2), 4.73-4.70 (m, 1H, H-5), 2.81 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H, H-1), 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.60 (dt, J = 14.1, 5.2 Hz, 1H, H-1), 0.89 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$), 0.08 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)$).

¹³C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.9 (C=O), 138.8 (C-3), 131.1 (C-4), 76.9, 74.8 (C-2, C-5), 41.1 (C-1), 25.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.1 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -4.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)$).

IR (thin film) 2955, 2929, 2885, 2856, 1725 (br), 1472, 1370, 1252 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 274 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 257 ($\text{M}+\text{H}^+$).

$[\alpha]_{\text{D}}$ -1.42 (c 0.70, MeOH) Litt:¹⁹ -1.32 (c 1.52, CHCl_3).

¹⁹ Paquette et al *Org. Synth.* **1995**, 73, 44-49.

Partie expérimentale

To a solution of preceding (+)-allylic acetate **145** (3.5 g, 14.0 mmol) in MeOH (75 mL) was added NaOMe (1.70 g, 32.2 mmol, 2.3 equiv). After stirring for 3 h, the reaction mixture was concentrated to afford crude (-)-allylic alcohol **146**.

R_f 0.86 (1:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 5.95 (dt, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 1H, H-3 or H-4), 5.88 (dt, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 1H, H-4 or H-3), 4.68-4.64 (m, 1H, H-2 or H-5), 4.59 (br s, 1H, H-5 or H-2), 2.69 (dt, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H, H-1), 1.51 (dt, *J* = 13.9, 4.5 Hz, 1H, H-1), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, 2xSi(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 136.8, 135.6 (C-3, C-4), 77.0, 75.1 (C-3, C-5), 44.5 (C-1), 25.8 (SiC(CH₃)), 18.1 (SiC(CH₃)₃), -4.7 (2xSi(CH₃)).

IR (thin film) 3346 (br), 2931, 2857, 1472, 1364 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 232 (M+NH₄⁺), 215 (M+H⁺), 197 (M-H₂O+H⁺).

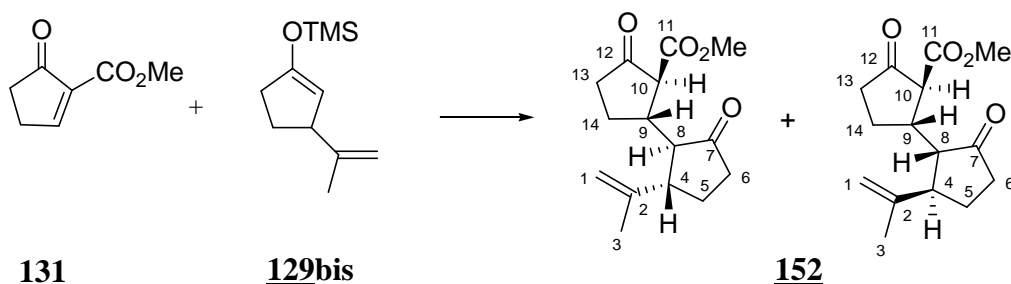
Crude (-)-allylic alcohol **146** was dissolved in CH₂Cl₂ (80 mL). Activated MnO₂ was then added (8.0 g, 92.0 mmol) and stirring was maintained for 12 h. At this time, an additional 4 g of MnO₂ was added. After stirring for 12 h, the mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (21 cmx4.0 cm, petroleum ether/ether 5:1) afforded 2.10 g (71%, 2 steps) of the expected (-)-enone **49** as a colorless oil. Low-melting white needles (1.7 g, 58%) were obtained after recrystallization from pentane at -78°C in 96% ee as determined by chiral HPLC (Chiracel OJ, Hexanes:i-PrOH 99.5 / 0.5, 1 mL/mn, retention time 10.34 min).

Mp: 27-28°C (Litt.²⁰ 29-30°C)

[α]_D -63.4 (*c* 1.04, MeOH) (Litt : -65.1 (*c* 0.94, MeOH))

Other spectral data were found identical to those of the racemic form.

²⁰ Paquette, L.A.; Heidelbaugh, T. *Org. Synth.* **1996**, 73, 44-49.

152

C₁₅H₂₀O₄
 Exact Mass: 264,14
 Mol. Wt.: 264,32
 C, 68.16; H, 7.63; O, 24.21

To a solution of THF (2mL) at -15°C (acetone/ice bath) was added 1.3 mL (3.40 mmol, 1.8 equiv) of a 2.6 M solution of *n*-BuLi in hexanes. A solution of silyl enol ether **129bis** (375 mg, 1.90 mmol) in THF (2 mL + 1 mL rinse) was then added dropwise and the resulting mixture was stirred at this temperature for 20 min. It was cooled to -78°C and a solution of enoate **131** (400 mg, 2.85 mmol, 1.5 equiv) in THF (2mL) was added dropwise. The mixture was then allowed to warm to -30°C over 3 hr. At this point, a saturated aqueous NH₄Cl solution was added. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford a crude 1:1 mixture of diastereomers. Purification by flash chromatography on silica gel (15 cmx2.4 cm, petroleum ether/ether 9:1) afforded 271 mg (54%) of Michael adduct **152** as 1:1 mixture of inseparable diastereomers.

Spectral data of the mixture of diastereoisomers are reported below.

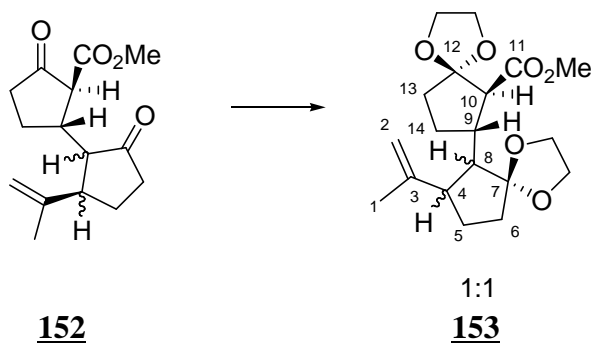
R_f 0.33 (2:1 petroleum ether/ether) UV-active material.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.93-4.92 (m, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.5H), 3.762 (s, 1.5H, OCH₃), 3.760 (s, 1.5H, OCH₃), 3.25 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.5H), 2.95 (dddd, *J* = 16.8, 11.6, 6.4, 4.8 Hz, 0.5H), 2.85-2.67 (m, 1.5H), 2.49-2.05 (m, 7.5H), 1.90-1.81 (m, 0.5H), 1.78 (s, 1.5H, CH₃), 1.75 (s, 1.5H, CH₃), 1.73-1.59 (m, 1.0H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 218.4, 217.6 (C-7), 210.6, 210.0 (C-12), 169.6, 169.3 (C-11), 145.2, 144.3 (C-2), 112.7, 112.6 (C-1), 57.7, 57.2 (C-10), 52.3, 52.2, 51.3 (OCH₃, C-8), 48.6, 48.0 (C-4), 39.9, 38.8 (C-9), 38.6, 38.2, 38.1, 38.0 (C-6, C-13), 24.3, 22.2 (C-5, C-14), 18.5, 18.4 (C-3).

IR (thin film) 2952, 2890, 1756, 1436, 1285 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 282 (M+NH₄⁺), 265 (M+H⁺), 250, 233.

153

$C_{19}H_{28}O_6$
 Exact Mass: 352,19
 Mol. Wt.: 352,42
 C, 64.75; H, 8.01; O, 27.24

To a solution of diketone **152** (215 mg, 0.81 mmol) and PTSA (35 mg, 0.16 mmol, 0.2 eq) in benzene (5 mL) was added ethylene glycol (480 μ L, 8.1 mmol, 10.0 equiv). The mixture was refluxed for 5 hr with a Dean-Stark apparatus. The mixture was then diluted with water and ether. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford crude **153** as a 1:1 mixture of inseparable diastereomers. No further purification was undertaken at this stage.

Spectral data of the mixture of diastereomers are reported below.

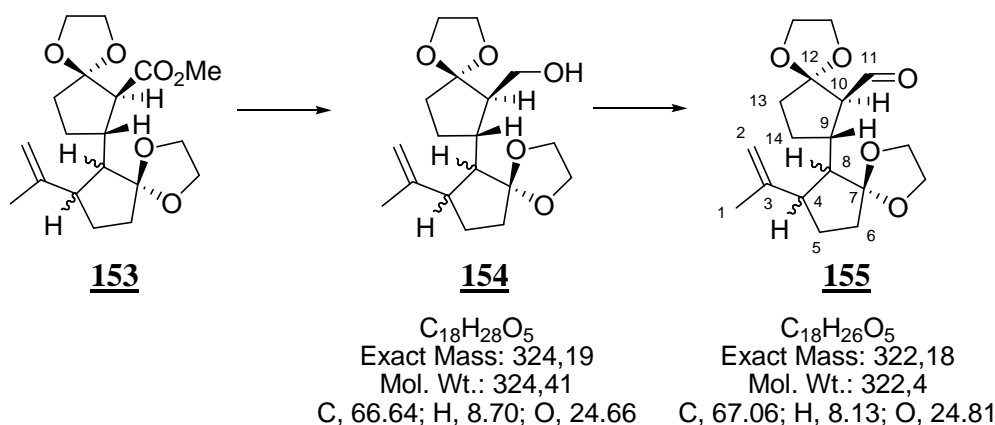
R_f 0.33 (2:1 petroleum ether/ether) not a UV-active material.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4.80 (m, 1H), 4.72 (dt, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.99-3.83 (m, 9H), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 2.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.5H), 2.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.5H), 2.80-2.62 (m, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.19 (dd, $J = 10.0, 5.6$ Hz, 0.5H), 2.06 (ddt, $J = 18.0, 8.8$ Hz, 0.5H), 1.96-1.62 (m, 8H), 1.53-1.42 (m, 2H).

^{13}C NMR DEPT ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 173.1, 173.0 (C-11), 148.1, 147.6 (C-3), C-7, C-12 not observed, 111.2, 111.0 (C-2), 65.0, 64.1, 64.0, 63.9, 63.7, 63.3 (CH_2 -acetal), 57.2 (OCH_3), 54.9, 51.6, 51.5, 51.4, 50.0, 49.7, 47.7, 36.1, 35.8, 35.6, 35.3, 28.6, 28.3, 27.1, 26.6, 19.2, 19.0.

IR (thin film) 2950, 2885, 1739, 1435, 1255, 1148 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 370 ($M+NH_4^+$), 353 ($M+H^+$), 334, 317, 282, 265.

154 and **155**

The above crude ester **153** was dissolved in dry ether (6 mL) and the resulting solution was cooled to 0°C. LAH (125 mg, 3.25 mmol, 4.0 equiv, based on crude) was then added portionwise. This mixture was allowed to warm to RT and stirred for 2 hr. The reaction mixture was quenched at 0°C by the cautious addition of water. A solution of 15% aqueous NaOH was then added followed by water. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford a crude 1:1 mixture of diastereomeric alcohols **154**. No further purification was undertaken at this stage.

R_f 0.30 (1:1 petroleum ether/ethyl acetate).

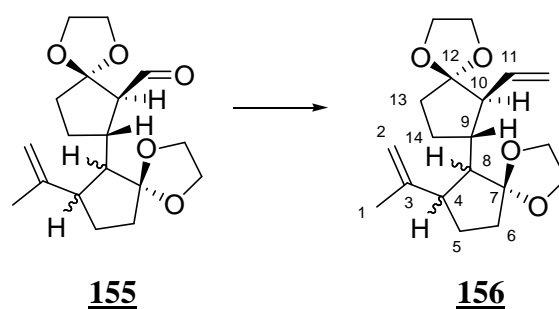
MS (GC, CI NH_3) m/z 325 ($M+H^+$), 307 ($M-H_2O+H^+$), 263.

To a solution of crude **154** in CH_2Cl_2 (5mL) were successively added solid $NaHCO_3$ (680 mg, 8.30 mmol, 10 equiv) and Dess-Martin periodinane (35 mg, 0.83 mmol, 1.0 equiv). The resulting mixture was stirred for 2 h. It was then diluted with pentane and filtered through a pad of Celite. The volatiles were removed *in vacuo* to provide aldehyde **155** (1:1 mixture of diastereoisomers) of sufficient purity to be directly engaged in the next step. An analytical sample was prepared by flash chromatography on silica gel (12 cmx 1.4 cm, petroleum ether/ethyl acetate 1:1). Spectral data of the mixture of diastereoisomers are reported below.

R_f 0.57 (1:1 petroleum ether/ethyl acetate).

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.50 (d, J = 3.6 Hz, 0.5H), 9.34 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 4.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 3.99-3.77 (m, 8H), 2.90 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 0.5H), 2.78-2.68 (m, 1H); 2.64-2.49 (m, 1.5H), 2.20 (dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 0.5H), 2.13 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.06-2.02 (m, 0.5H), 1.85-1.60 (m, 6H), 1.73 (s, 1.5H), 1.72 (s, 1.5H), 1.57-1.43 (m, 1H).

^{13}C DEPT NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 201.5, 201.0, C-7, C-12 not observed, 64.6, 64.4, 64.2, 64.1, 64.0, 63.7, 63.1, 63.0 ($2CH_2$), 60.2, 51.3, 50.6, 49.6, 47.9, 40.6, 37.4, 37.0, 36.5, 35.6, 35.2, 28.6, 28.2, 28.1, 27.3, 19.1, 18.8.

156

C₁₉H₂₈O₄
 Exact Mass: 320,2
 Mol. Wt.: 320,42
 C, 71.22; H, 8.81; O, 19.97

To a suspension of methyltriphenyl phosphonium bromide (500 mg, 1.40 mmol, 2.0 equiv) in THF (5 mL) at 0°C was added 650 µL (1.40 mmol, 2.0 equiv) of a 2.6 M solution of BuLi in hexanes. The mixture was stirred at this temperature for 30 min. It was then cooled to -78°C and a solution of crude aldehyde **155** in THF (1mL). After stirring for 5 min, the reaction mixture was allowed to warm to 0°C and stirred at this temperature for 2hr. The reaction was quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (13 cmx2.4 cm, petroleum ether/ether 5:1) afforded 140 mg (54%-4 steps from ester **153**) of compound **156** (light yellow oil) as 1:1 mixture of inseparable diastereomers.

R_f 0.20 (5:1 petroleum ether/ether).

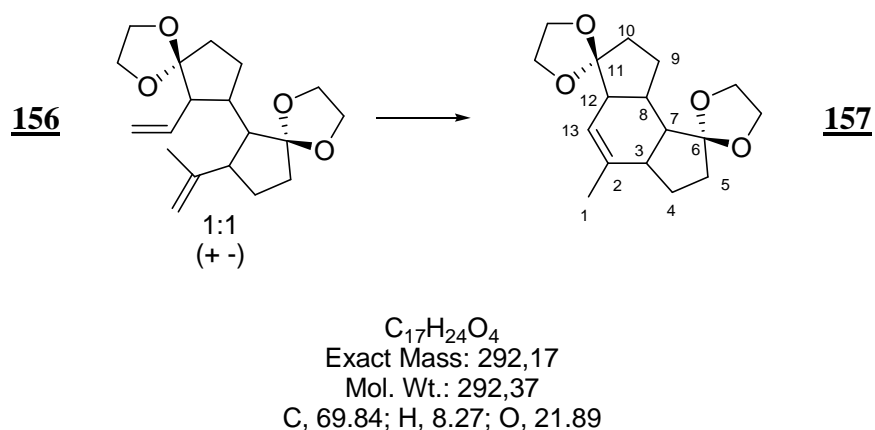
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.77-5.67 (2 ddd, 1H), 3.98-3.80 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 2H, 2H-3), 3.98-3.82, 3.77-3.73 (2m, 8H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.70 (s, 1.5 H), 1.66 (s, 1.5H), 1.62-1.43 (m, 2H).

¹³C NMR DEPT (CDCl₃, 100 MHz) δ 137.3, 137.1 (C-1), 118.0, 117.2, 111.5, 111.1, 67.9, 65.0, 64.9, 64.8, 64.7, 64.6, 64.5, 64.0, 63.0, 54.7, 53.4, 49.5, 48.1, 47.1, 46.3, 41.6, 41.3, 37.3, 36.1, 35.9, 35.2, 28.2, 28.0, 23.8, 23.3, 18.9, 18.3.

IR (thin film) 2969, 2879, 1641, 1311, 1149, 1044 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 321 (M+H⁺), 259.

157



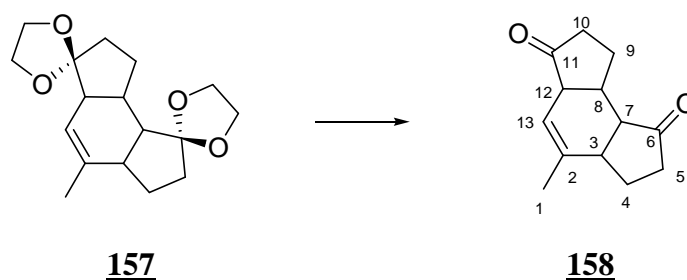
To a solution of olefin **156** (35 mg, 0.11 mmol) in dichloroethane (2.5 mL) was added second generation Grubbs catalyst (16 mg, 20 mol%). The mixture was then stirred under argon for 24 hr. It was then concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (11 cmx1.4 cm, petroleum ether/ether 4:1) afforded 30 mg of expected tricyclic adduct **157** contaminated by an unknown UV-active material.

R_f 0.43 (3:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.37 (br s, 1H), 4.02-3.88 (m, 8H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.07-1.27 (m, 13H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 139.5 (C-2), 119.0 (C-13), 116.4, 116.0 (C-6, C-11), 65.3, 65.2, 64.9, 64.8 (CH₂-acetal), 55.3, 55.2, 49.8, 41.0 (C-3, C-7, C-8, C-12), 38.7, 38.6 (C-5, C-10), 25.9, 25.4 (C-4, C-9), 19.2 (C-1).

158



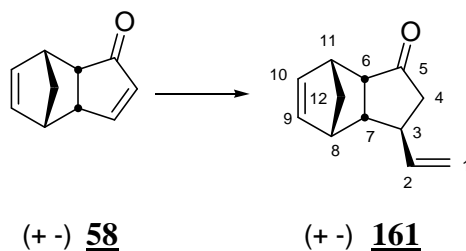
$C_{13}H_{16}O_2$
 Exact Mass: 204,12
 Mol. Wt.: 204,26
 C, 76.44; H, 7.90; O, 15.67

20 mg (0.19 mmol) of crude **157** were dissolved in a 1.5:1 THF : 2.0 N aqueous HCl solution. The mixture was stirred at 20°C for 5 hr. A saturated aqueous NaHCO₃ solution was then added. The layers were separated. The layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (15 cmx1 cm, petroleum ether/ether 3:1) afforded 5 mg of **158**.

R_f 0.23 (4:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.37 (br s, 1H), 2.87, 2.79 (2br s, 2H), 2.48-2.06 (m, 9H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.76 (s, 3H, C-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 219.0, 217.7 (C-6, C-11), 135.4 (C-2), 119.6 (C-2), 49.9, 47.9, 37.9 (C-3, C-7, C-12), 37.2, 35.7 (C-5, C-10), 32.9 (C-8), 25.0, 24.6 (C-4, C9), 21.4 (C-1).

161

C₁₂H₁₄O
 Exact Mass: 174,1
 Mol. Wt.: 174,24
 C, 82.72; H, 8.10; O, 9.18

To a solution of THF (8 mL) at -78°C were added 4.10 mL (4.10 mmol, 2.0 equiv) of a 1.0M solution of vinylmagnesium bromide in THF followed by CuI (80 mg, 0.41 mmol, 0.2 equiv). The resulting mixture was stirred for 20 min at this temperature. A solution of enone **58** (300 mg, 2.05 mmol) in THF (2mL) was added *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78°C for 15 min and then allowed to warm to -20°C over 2h. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added. The layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (15 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded 259 mg (72%) of known²¹-expected compound **161** as a light yellow oil in diastereomerically pure form as judged by ¹H-NMR.

R_f 0.40 (10:1 petroleum ether/ether).

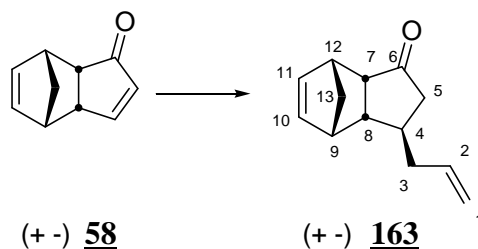
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.19-6.17 (m, 2H, H-9, H-10), 5.88 (ddd, *J* = 17.2, 7.0, 2.4 Hz, 1H, H-2), 4.98 (dm, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-1), 4.94 (br s, 1H, H-1), 3.18-3.17 (m, 1H, H-11), 3.08-3.07 (m, 1H, H-8), 2.96 (ddd, *J* = 9.8, 4.8, 1.6 Hz, 1H, H-6), 2.79 (dt, *J* = 9.8, 4.4Hz, 1H, H-7), 2.38-2.35 (m, 1H, H-3), 2.26 (dd, 18.0, 8.4 Hz, 1H, H-4), 2.17 (dd, 18.0, 1.6 Hz, 1H, H-4), 1.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-12), 1.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-12).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 219.4 (C-5), 142.4 (C-2), 136.4, 135.1 (C-9, C-10), 112.9 (C-1), 54.4 (C-6), 52.4 (C-12), 48.5 (C-7), 47.3 (C-4), 46.3 (C-8), 45.9 (C-10), 40.7 (C-3).

IR (thin film) 2972, 1734, 1638, 1190 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 192 (M+NH₄⁺), 175 (M+H⁺), 126 (M-C₅H₆+NH₄⁺), 109 (M-C₅H₆+H⁺).

²¹ Sugahara, T.; Fukuda, H.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1744-1747.

163

C₁₃H₁₆O
 Exact Mass: 188,12
 Mol. Wt.: 188,27
 C, 82.94; H, 8.57; O, 8.50

To a suspension of CuBr.Me₂S (930 mg, 4.51 mmol, 2.2 equiv) and dry LiCl (190 mg, 4.50 mmol, 2.2 equiv) under argon in THF (3.0 mL) at -78°C was added 4.2 mL (4.2 mmol, 2.0 equiv) of a 1.0 M solution of allylmagnesium bromide in THF. To this resulting brown-black solution was then added TMSCl (520 µL, 4.1 mmol, 2.0 equiv). A solution of enone **58** (300 mg, 2.1 mmol) in THF (2 mL) was immediately added and the mixture was stirred for 30 min at -78°C. A saturated aqueous NH₄Cl solution was added and the mixture diluted with Et₂O. The aqueous layer was extracted twice with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (16 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 12:1) afforded 320 mg (83%) of expected compound **163** as a light yellow oil in diastereomerically pure form as judged by ¹H-NMR.

R_f 0.47 (10:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.16 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 1H, H-10), 6.11 (dd, *J* = 5.7, 2.8 Hz, 1H, H-11), 5.72 (ddt, *J* = 17.6, 10.6, 7.0 Hz, 1H, H-2), 5.06-5.01 (m, 2H, H-1), 3.16-3.15 (m, 1H, H-12), 3.01 (br s, 1H, H-9), 2.91 (ddd, *J* = 9.4, 4.4, 1.2 Hz, 1H, H-7), 2.65 (dt, *J* = 9.4, 3.6 Hz, 1H, H-8), 2.21-2.08 (m, 3H, H-5, 2xH-3), 1.95 (ddd, *J* = 18.9, 6.0, 2.0 Hz, 1H, H-5), 1.86-1.80 (m, 1H, H-4), 1.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-13), 1.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-13).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 221.0 (C-6), 136.1 (C-9), 136.0 (C-2), 135.1 (C-10), 116.7 (C-1), 54.8 (C-7), 52.2 (C-13), 48.0 (C-8), 47.4 (C-5), 47.0 (C-9), 46.4 (C-12), 41.7 (C-3), 36.0 (C-4).

IR (thin film) 2972, 2918, 1732, 1183 cm⁻¹.

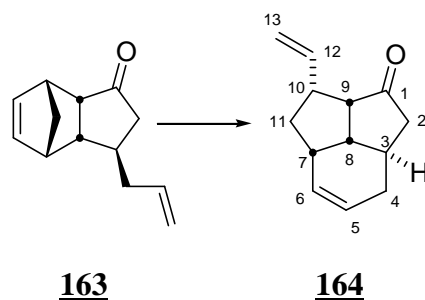
MS (GC, CI NH₃) *m/z* 206 (M+NH₄⁺), 189 (M+H⁺), 140 (M-C₅H₆+NH₄⁺), 123 (M-C₅H₆+H⁺).

HRMS Calcd for C₁₃H₁₆ONa: [M+Na⁺]. 211.1099. Found: 211.1104.

General procedure for Tandem Metathesis Reaction :

The bridged-head compound was dissolved in dry CH_2Cl_2 so that the concentration reached approximately 0.035 M. This solution was then degassed under Ar using the freeze-thaw pump technique ($\times 3$). Ethylene was then bubbled through the solution for 5 min. Ruthenium catalyst Grubbs I or Grubbs II was added and ethylene was again passed through the solution for 5 more min. The solution was then stirred under an ethylene atmosphere (fitted balloon) at 20°C until TLC revealed completion of the reaction. Silica gel was added and the mixture concentrated to dryness. Purification was achieved by flash chromatography on silica gel eluting with the system of solvents as described.

Every analytical sample of tandem metathesis product was obtained after treatment of the product with $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (stirring for 16 h a CH_2Cl_2 solution of the sample with 1.5 equiv relative to the ruthenium catalyst of $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ according to Paquette, L. A.; Schloss, J. D.; Efremov, I.; Fabris, F.; Gallou, F.; Méndez-Andino, J.; Yang, J. I. *Org Lett.* **2000**, 2, 1259-1261.)

164

C₁₃H₁₆O
 Exact Mass: 188,12
 Mol. Wt.: 188,27
 C, 82.94; H, 8.57; O, 8.50

This compound was prepared according to the general procedure for tandem metathesis from 100 mg (0.53 mmol) of **163** in 15 mL of CH₂Cl₂ using 11 mg (2.5 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. After stirring for 2 h at RT, flash chromatography on silica gel (17 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 8:1) afforded (60 mg, 60%) of expected tricyclic compound **164** as a colorless oil.

R_f 0.62 (5:1 petroleum ether/ether).

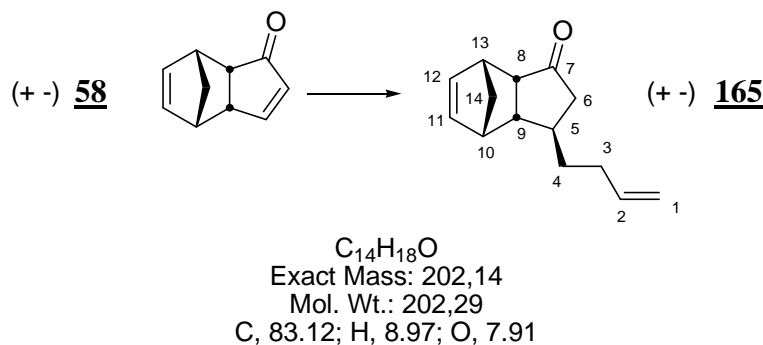
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.89-5.86 (m, 1H, H-6), 5.80 (dd, *J* = 10.2, 5.6 Hz, 1H, H-5), 5.72 (ddd, *J* = 17.2, 10.2, 1.2 Hz, 1H, H-12), 5.00 (dt, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H, H-13), 4.97 (dt, *J* = 10.2, 1.2 Hz, 1H, H-13), 3.12-3.10 (m, 1H, H-10), 2.81 (dd, *J* = 12.0, 7.6 Hz, 1H, H-9), 2.66-2.60 (m, 1H, H-7), 2.30-2.28 (m, 2H, H-2, H-4), 2.27-2.23 (m, 1H, H-8), 2.17 (dt, *J* = 13.0, 8.0 Hz, 1H, H-11), 2.01-1.93 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 1.56 (dt, *J* = 13.0, 10.8 Hz, 1H, H-11).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 218.2 (C-1), 139.3 (C-12), 130.1 (C-6), 128.0 (C-5), 114.0 (C-13), 55.0 (C-9), 51.1 (C-8), 46.2 (C-10), 45.1 (C-2), 40.1 (C-7), 38.0 (C-11), 35.2 (C-3), 30.1 (C-4).

IR (thin film) 3078, 3018, 2904, 1738, 163, 1418, 1149 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 206 (M+NH₄⁺), 189 (M+H⁺), 169.

HRMS Calcd for C₁₃H₁₆O+H⁺: 189.1279. Found:189.1275.

165

Following a procedure reported by Paquette *et al J. Org. Chem.* **1986**, 51, 686-695.

To a suspension of Mg turnings (250 mg, 10.3 mmol, 6.0 equiv) in THF (2.5 mL) was added a crystal of I_2 . A solution of 4-bromo-1-butene (500 μL , 5.13 mmol, 3.0 equiv) in THF (3 mL) was then added dropwise over 30 min. After the end of the addition, the mixture was heated to reflux for 30 min and cooled down to 20°C . To a suspension of $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (70 mg, 0.34 mmol, 0.2 equiv) in THF (2 mL) at -40°C was added dropwise the previously prepared Grignard solution. The mixture was stirred at this temperature for 15 min. A solution of enone **58** (500 mg, 3.4 mmol) in THF (2 mL) was then added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm to 20°C over 3 h. A saturated aqueous NH_4Cl solution was added. The layers were separated. The aqueous phase was extracted three times with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (19 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 12:1) afforded 270 mg (78%) of expected compound **165** as a light yellow oil in diastereomerically pure form as judged by ^1H -NMR.

R_f 0.20 (12:1 petroleum ether/ether).

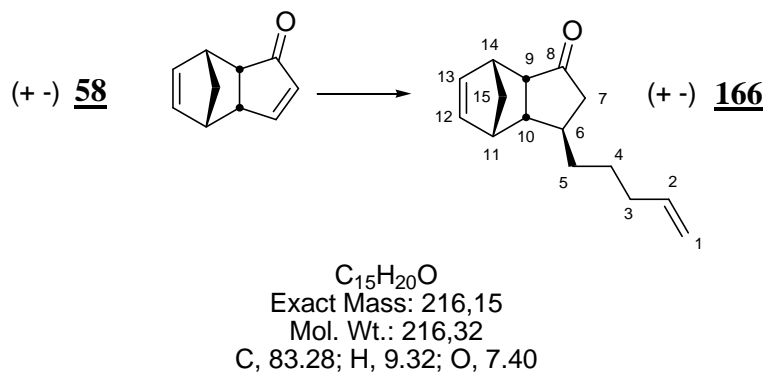
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.12 (br s, 2H, H-11, H-12), 5.80 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.8$ Hz, 1H, H-2), 5.03 (dd, $J = 17.0, 1.6$ Hz, 1H, H-1), 4.98 (dd, $J = 10.2, 0.8$ Hz, 1H, H-1), 3.17-3.15 (m, 1H, H-10 or H-13), 3.05-3.04 (m, 1H, H-13 or H-10), 2.97-2.93 (m, 1H, H-8), 2.64 (dt, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H, H-9), 2.23 (dd, $J = 18.6, 9.2$ Hz, 1H, H-6), 2.13-2.06 (m, 2H, 2xH-3), 1.96 (ddd, $J = 18.6, 7.2, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 1.74-1.70 (m, 1H, H-5), 1.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-4), 1.57-1.46 (m, 2H, H-4, H-14), 1.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-14).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 220.7 (C-7), 138.1 (C-2), 136.0, 135.2 (C-11, C-12), 114.8 (C-1), 54.8 (C-8), 52.2 (C-14), 48.6 (C-9), 48.1 (C-6), 46.7, 46.0 (C-10, C-13), 36.9 (C-3), 36.2 (C-5), 31.7 (C-4).

IR (thin film) 2970, 2920, 1732, 1640, 1452 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 220 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 203 ($\text{M}+\text{H}^+$), 155 ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_6+\text{NH}_4^+$), 138 ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_6+\text{H}^+$).

HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ONa}$: $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 225.1255. Found: 225.1255.

166

The same procedure as the one previously described for ketone **58** was used to prepare **166** using 5-bromo-pent-1-ene (2.5 mL, 21.3 mmol, 2.5 equiv), Mg (1.04 g, 42.6 mmol, 5 equiv), CuBr.Me₂S (350 mg, 1.7 mmol, 0.2 equiv) and enone **58** (1.25 g, 8.5 mmol). Flash chromatography on silica gel (20 cmx2.7 cm, petroleum ether/ether 12:1) afforded 1.39 g (75%) of expected compound **166** as a colorless oil in diastereomerically pure form as judged by ¹H-NMR.

R_f 0.21 (12:1 petroleum ether/ether).

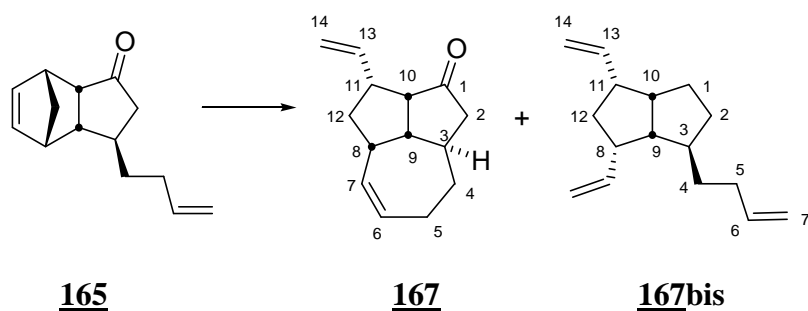
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.15-6.11 (m, 2H, H-12, H-13), 5.79 (ddt, *J* = 16.8, 10.0, 6.8 Hz, 1H, H-2), 5.00 (dm, *J* = 16.8 Hz, 1H, H-1), 4.95 (dm, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-1), 3.16-3.14 (m, 1H, H-14), 3.01-3.00 (m, 1H, H-11), 2.92 (ddd, *J* = 9.0, 4.4, 1.6 Hz, 1H, H-9), 2.61 (dt, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H, H-10), 2.20 (dd, *J* = 18.6, 9.2 Hz, 1H, H-7), 2.10-2.05 (m, 2H, 2xH-3), 1.93 (ddd, *J* = 18.6, 7.2, 2.0 Hz, 1H, H-7), 1.70-1.65 (m, 1H, H-6), 1.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-15), 1.49-1.32 (m, 5H, 2xH-4, 2xH-5, H-15).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 220.7 (C-8), 138.5 (C-2), 136.1, 135.2 (C-12, C-13), 114.6 (C-1), 54.8 (C-9), 52.3 (C-15), 48.7 (C-10), 48.2 (C-7), 47.0 (C-11), 46.0 (C-14), 37.3 (C-3), 36.7 (C-5), 33.7 (C-3), 26.8 (C-4).

IR (thin film) 3062, 2923, 1733 (br), 1640, 1558, 1338, 1191 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 234 (M+NH₄⁺), 217 (M+H⁺), 169 (M-C₅H₆+NH₄⁺), 151 (M-C₅H₆+H⁺).

167 et 167bis



C₁₄H₁₈O
Exact Mass: 202,14
Mol. Wt.: 202,29
C, 83.12; H, 8.97; O, 7.91

This compound was prepared according to the general procedure for tandem metathesis from 50 mg (0.25 mmol) of **165** in 20 mL of CH₂Cl₂ using 21 mg (15 mol%) of Grubbs catalyst 2nd generation. After stirring overnight at RT, flash chromatography on silica gel (19 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 12:1) afforded 34 mg (68%) of expected tricyclic compound **167** as a colorless oil along with 3 mg (6%) of ring-opened product **167bis**.

R_f 0.54 (5:1 petroleum ether/ether).

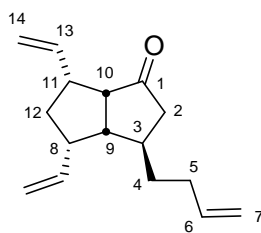
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.81 (ddd, *J* = 17.6, 10.0, 2.0 Hz, 1H, H-13), 5.62-5.51 (m, 2H, H-6, H-7), 5.02 (br d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H-14), 4.99 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-14), 2.93-2.74 (m, 4H, H-8, H-9, H-10, H-11), 2.54-2.49 (m, 1H, H-5), 2.34 (dd, *J* = 16.8, 6.8 Hz, 1H, H-2), 2.11-1.95 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-12), 1.49-1.40 (m, 2H, H-4, H-12).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 219.3 (C-1), 138.7 (C-13), 130.6 (C-7), 126.4 (C-6), 114.1 (C-14), 56.6 (C-10), 49.4 (C-9), 47.6 (C-2), 45.3 (C-11), 44.2 (C-8), 38.3 (C-5), 35.8 (C-3), 32.3 (C-12), 25.4 (C-4).

IR (thin film) 3076, 3010, 2920, 1731 (br), 1640, 1451 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 220 (M+NH₄⁺), 203 (M+H⁺).

HRMS Calcd for C₁₄H₁₈O+H⁺: 203.1439. Found: 203.1436.



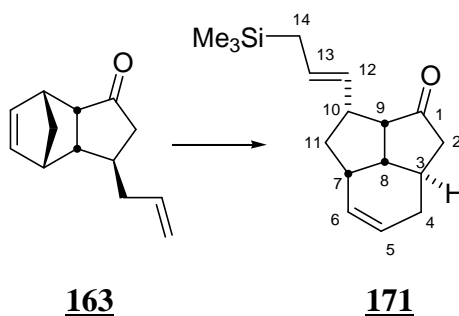
167bis

Spectral data of ring-opened product **167bis**

R_f 0.49 (7:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.95 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 2H), 5.86 (ddd, *J* = 16.8, 10.4, 3.2 Hz, 1H), 5.76 (ddd, *J* = 16.8, 10.0, 6.8 Hz, 1H), 5.14 (dt, *J* = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 5.11-5.10 (m, 2H), 5.07 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.03 (br d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.98-4.95 (m, 6H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.31 (dd, *J* = 17.6, 8.4 Hz, 1H), 2.12-1.83 (m, 4H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.34-1.20 (m, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 138.1, 138.0 (C-2, C-11, C-15), 115.4, 114.9, 114.5 (C-1, C-12, C-16), 55.6 (C-8), 50.9 (C-9), 47.0 (C-4), 46.3 (C-6 or C-13), 46.2 (C-10 or C-14), 36.2, 35.8 (C-13 or C-6), 34.9 (C-5), 32.0 (C-3, C-4, C-13).

171

C₁₇H₂₆OSi
 Exact Mass: 274,18
 Mol. Wt.: 274,47
 C, 74.39; H, 9.55; O, 5.83; Si, 10.23

To a degassed solution (freeze-thaw-pump cycle $\times 3$) of ketone **163** (50 mg, 0.27 mmol) in CH₂Cl₂ was added allyltrimethylsilane (130 μ L, 0.80 mmol, 3.0 equiv) followed by the addition of 11 mg (5 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. The mixture was stirred at reflux for 2 h. It was then concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (19 cm \times 1.8 cm, petroleum ether/ether 15:1) afforded 61 mg (88%) of expected tricyclic compound **171** as a light yellow oil. An analytical sample was obtained as described using Pb(OAc)₄ to afford a colorless oil.

R_f 0.70 (5:1 petroleum ether/ether).

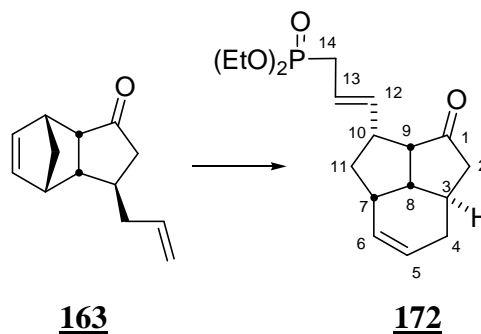
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.87 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 1H, H-5), 5.79 (ddd, J = 10.0, 5.6 Hz, 1H, H-6), 5.38 (ddd, J = 15.4, 8.0, 0.8 Hz, 1H, H-13), 5.08 (dd, J = 15.4, 8.8 Hz, 1H, H-12), 3.07-3.04 (m, 1H, H-10), 2.75 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 1H, H-9), 2.65-2.56 (m, 1H, H-7), 2.30-2.21 (m, 3H, H-2, H-4, H-8), 2.16 (dt, J = 13.0, 5.6 Hz, 1H, H-11), 2.02-1.91 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 1.49 (dt, J = 13.0, 2.0 Hz, 1H, H-11), 1.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-14), -0.02 (s, 9H, 3xSi(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 218.7 (C-1), 130.5 (C-5), 129.7 (C-12), 127.8 (C-6), 126.4 (C-13), 55.3 (C-9), 51.4 (C-8), 45.9 (C-10), 45.2 (C-2), 40.1 (C-7), 39.4 (C-11), 35.2 (C-3), 30.3 (C-4), 22.5 (C-14), -2.0 (3xSi(CH₃)).

IR (thin film) 3019, 2837, 1739, 1418, 1247 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 292 (M+NH₄⁺), 275 (M+H⁺).

Anal. Calcd for C₁₇H₂₆OSi: C, 74.39; H, 9.55. Found: C, 74.59; H, 9.39.

172

C₁₈H₂₇O₃P
 Exact Mass: 322,17
 Mol. Wt.: 322,38
 C, 67.06; H, 8.44; O, 14.89; P, 9.61

To a degassed solution (freeze-thaw-pump cycle $\times 3$) of ketone **163** (50 mg, 0.27 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) was added diethyl allylphosphonate (prepared using P(OEt)₃ and allyl bromide)²² (135 μ L, 0.80 mmol, 3.0 equiv) followed by the addition of 11 mg (5 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. The mixture was stirred at reflux for 2.5 h. It was then concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (15 cm \times 2.4cm, CH₂Cl₂/ethyl acetate 1.5:1) afforded 55 mg (61%) of expected tricyclic compound **172** as a light brown oil. No further purification was undertaken.

Because of peaks overlapping, only partial attribution is reported.

R_f 0.15 (AcOEt).

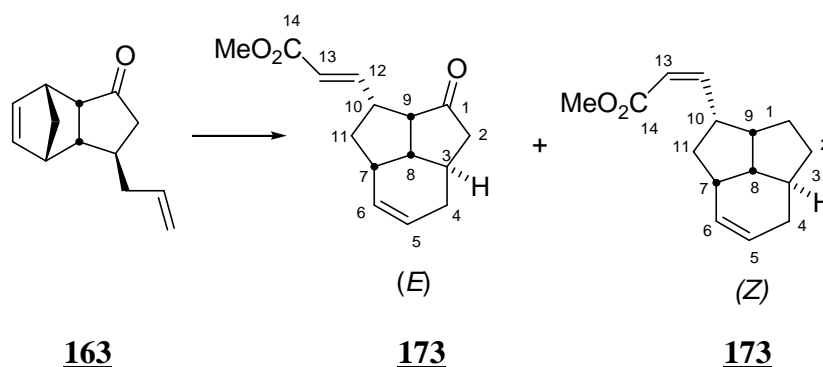
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.84-5.81 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 5.40-5.36 (m, 1H), 4.10-4.01 (qdd, J = 10.6, 7.2, 3.2 Hz, 4H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.77-2.72 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 1H), 2.60-2.48 (m, 3H), 2.27-2.19 (m, 3H), 2.13 (dt, J = 12.8, 7.2 Hz, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.49 (q, J = 12.8 Hz, 1H), 1.28 (td, J = 10.6, 3.2 Hz, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 218.1, 136.4, 130.0, 127.9, 118.6, 61.8, 54.7, 50.9, 45.2, 45.1, 40.0, 38.3, 35.2, 30.8, 30.1, 29.5, 16.3.

IR (thin film) 2980, 2905, 1742 (br), 1250 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 340 (M+NH₄⁺), 323 (M+H⁺).

²² Gillis *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2999-3000 and Dappen *et al.* *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 161-168.

173

$C_{15}H_{18}O_3$
 Exact Mass: 246,13
 Mol. Wt.: 246,3
 C, 73.15; H, 7.37; O, 19.49

To a degassed solution (freeze-thaw-pump cycle $\times 3$) of ketone **163** (50 mg, 0.27 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) was added methylacrylate (135 μL , 0.80 mmol, 3.0 equiv) followed by the addition of 11 mg (5 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. The mixture was stirred at reflux for 4 h. It was then concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (12 cm \times 1.8cm, CH_2Cl_2 /ethyl acetate 1.5:1) afforded 25 mg (39%) of (*E*)-tricyclic compound **173** as a colorless oil along with 3mg (5%) of (*Z*)-tricyclic compound **183** as a white solid.

Spectral data for (*E*)-tricyclic product **173**:

R_f 0.12 (5:1 petroleum ether/ether).

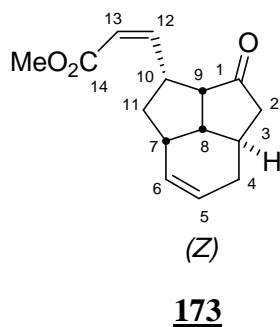
¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 6.86 (dd, $J = 15.6, 8.8$ Hz, 1H, H-1), 5.87-5.82 (m, 2H, H-5, H-6), 5.78 (dm, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-13), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.18 (ddt, $J = 11.2, 8.8, 2.8$ Hz, 1H, H-10), 2.88 (dd, $J = 12.4, 8.0$ Hz, 1H, H-9), 2.69-2.66 (m, 1H, H-7), 2.33-2.24 (m, 3H, 2H-4, H-8), 2.20 (dt, $J = 13.0, 8.0$ Hz, 1H, H-11), 2.06-1.97 (m, 2H, H-2), 1.92-1.80 (m, 1H, H-3), 1.59 (ddt, $J = 13.0, 10.8, 1.6$ Hz, 1H, H-11).

¹³C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 217.2 (C-1), 166.5 (C-14), 149.2 (C-12), 129.5, 128.4 (C-5, C-6), 120.4 (C-13), 54.8 (C-9), 50.8 (C-10, OCH_3), 45.1 (C-2), 44.5 (C-8), 40.2 (C-7), 37.7 (C-11), 35.4 (C-3), 30.1 (C-4).

IR (CCl_4) 2977, 2870, 1743, 1731, 1272 cm^{-1} .

MS (GC, CI NH_3) m/z 264 ($M+NH_4^+$), 247 ($M+H^+$).

HRMS Calcd for $C_{15}H_{18}O_3Na$: [$M+Na^+$]: 269.1154. Found: 269.1166.



Spectral data for (Z)-tricyclic product :

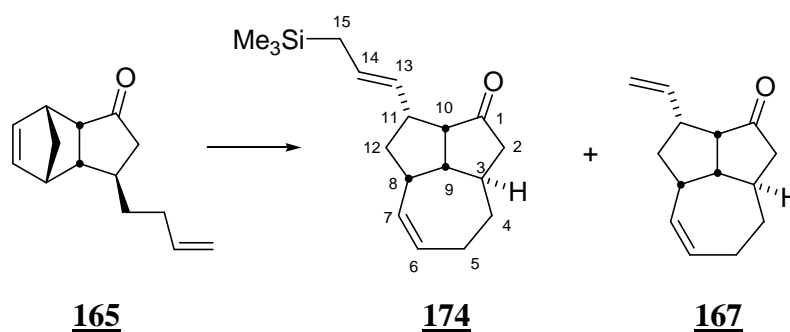
R_f 0.26 (5:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.96 (dd, *J* = 11.2, 10.8 Hz, 1H, H-12), 5.89-5.83 (m, 2H, H-5, H-6), 5.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-13), 4.46-4.36 (m, 1H, H-10), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 2.94 (dd, *J* = 12.4, 7.6 Hz, 1H, H-9), 2.70-2.67 (m, 1H, H-7), 2.36-2.25 (m, 4H, 2xH-4, H-8, H-11), 2.08-1.99 (m, 2H, 2xH-2), 1.93-1.85 (m, 1H, H-11), 1.46-1.38 (m, 1H, H-3).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 218.0 (C-1), 166.7 (C-14), 150.4 (C-12), 129.9, 128.2 (C-5, C-6), 119.4 (C-13), 54.6 (C-9), 51.0 (C-10, OCH₃), 45.4 (C-2), 40.8, 40.2 (C-7, C-8), 39.1 (C-11), 35.6 (C-3), 30.2 (C-4).

IR (thin film) 2977, 2870, 1744 1731, 1272 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 264 (M+NH₄⁺), 247 (M+H⁺).

174

C₁₈H₂₈OSi
 Exact Mass: 288,19
 Mol. Wt.: 288,5
 C, 74.94; H, 9.78; O, 5.55; Si, 9.74

To a degassed solution (freeze-thaw-pump cycle $\times 3$) of ketone **165** (50 mg, 0.25 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added allyltrimethylsilane (80 μ L, 0.50 mmol, 2.0 equiv) followed by the addition of 11 mg (5 mol%) of 2nd generation Grubbs catalyst. The mixture was stirred under reflux for 2.5 h. It was then concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (12 cm \times 1.8 cm, petroleum ether/ether 12:1) afforded 50 mg (71%) of the expected tricyclic compound as a colorless oil along with 3 mg of tricyclic compound **167**.

Spectral data for domino compound **174** :

R_f 0.43 (7:1 petroleum ether/ether).

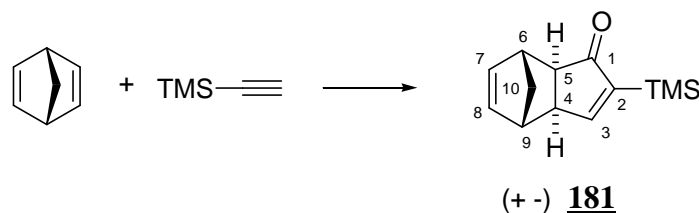
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.60-5.50 (m, 2H, H-6, H-7), 5.38 (dt, $J = 15.4, 8.0$ Hz, 1H, H-13 or H-14), 5.14 (ddm, $J = 15.4, 8.0$ Hz, 1H, H-14 or H-13), 2.85-2.75 (m, 3H, H-9, H-10, H-11), 2.73-2.67 (m, 1H, H-8), 2.55-2.43 (m, 1H, H-5), 2.33 (dd, $J = 17.2, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 2.18-1.91 (m, 7H, H-2, H-3 2H-4, H-5, 2H-12), 1.41 (m, 2H, H-15), -0.02 (3xSi(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 219.5 (C-1), 130.9 (C-6 or C-7), 128.8 (C-13), 126.3, 126.1 (C-6 or C-7, C-14), 57.0 (C-10), 50.0 (C-9), 47.6 (C-2), 44.8 (C-11), 44.1 (C-12), 39.7 (C-5), 35.9 (C-3), 32.4 (C-12), 25.6 (C-4), 22.6 (C-15), -2.1 (3xSi(CH₃)).

IR (thin film) 2954, 2929, 2867, 1740, 1248 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 306 (M+NH₄⁺), 289 (M+H⁺).

HRMS Calcd for C₁₈H₂₈ONaSi : [M+Na⁺]: 311.1807. Found: 311.1804.

181

C₁₃H₁₈OSi
 Exact Mass: 218,11
 Mol. Wt.: 218,37
 C, 71.50; H, 8.31; O, 7.33; Si, 12.86

The procedure used was described by Moyano *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7944-7950 and Evans *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5741-5745.

To a solution of trimethylsilylacetylene (1.2 mL, 8.5 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) was added Co₂(CO)₈ (3.5 g, 10.2 mmol, 1.2 equiv). The resulting black mixture was stirred for 1 h at 20°C then cooled down to 0°C. 2,5-norbornadiene (4.6 mL, 42.5 mmol, 5.0 equiv) was then added followed by the addition of NMO (5.0 g, 42.5 mmol, 5.0 equiv). The resulting mixture was then stirred at 20°C for 36 h. It was then filtered through a pad of Celite and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (18 cmx3.8 cm, petroleum ether/ether 30:1) afforded 1.37 g (74%) of known²³ *exo*-ketone **181** as a brown solid. No further purification was undertaken at this stage.

R_f 0.38 (20:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-3), 6.27 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 1H, H-7 or H-8), 6.21 (dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz, 1H, H-8 or H-7), 2.91 (br s, 1H, H-4), 2.85 (br s, 1H, H-5), 2.70 (br s, 1H, H-6), 2.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-9), 1.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-10), 1.19 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-10), 0.18 (s, 9H, 3x(Si(CH₃))₃).

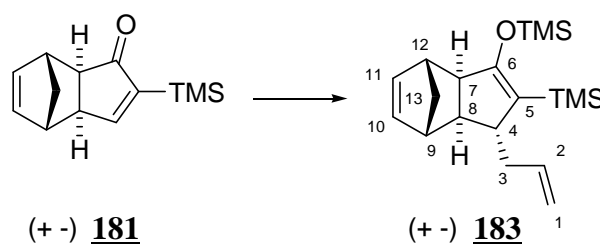
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 213.1 (C-1), 172.9 (C-3), 152.2 (C-2), 138.3, 137.4 (C-7, C-8), 53.4 (C-5), 52.0 (C-4), 43.9, 43.0 (C-6, C-9), 41.3 (C-10), -1.9 (3xSi(CH₃))₃).

IR (CCl₄) 2971, 1695, 1571, 1249 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 236 (M+NH₄⁺), 219 (M+H⁺).

²³ Castro, J.; Moyano, A.; Pericas, M.; Riera, A.; Alvarez, L.; Piniella, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7944-7952

Iqbal, M.; Vyse, N.; Dauvergne, J. Evans, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7859.

183

C₁₉H₃₂OSi₂
 Exact Mass: 332,2
 Mol. Wt.: 332,63
 C, 68.61; H, 9.70; O, 4.81; Si, 16.89

The same procedure as the one previously described for ketone **163** was used to prepare **183** using enone **181** (550 mg, 2.52 mmol), LiCl (235 mg, 5.55 mmol, 2.2 equiv), CuBr·Me₂S (1.15 g, 5.55 mmol, 2.2 equiv), TMSCl (640 μL, 5.04 mmol, 2.0 equiv) and 1.0 M solution of allylmagnesium bromide in Et₂O (5.1 mL, 5.1 mmol, 2.0 equiv). Flash chromatography on silica gel (14 cmx2.6 cm, petroleum ether/ether 30:1) afforded 727 mg (87%) of the expected silyl-enol ether **183** as a colorless oil in diastereomerically pure form as judged by ¹H-NMR.

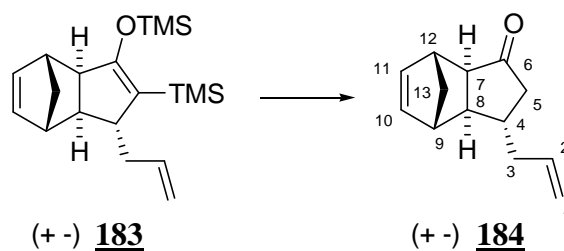
R_f 0.90 (10:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.06 (dd, *J* = 5.6, 2.8 Hz, 1H, H-10 or H-11), 6.04 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H, H-11 or H-10), 5.85-5.73 (m, 1H, H-2), 5.10-4.99 (m, 2H, 2H-1), 2.80 (br s, 1H, H-9 or H-12), 2.51 (br s, 1H, H-12 or H-9), 2.45-2.43 (m, 1H, H-4), 2.32-2.24 (m, 2H, 2xH-3), 2.00-1.94 (m, 1H, H-8), 1.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-7), 1.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-13), 1.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-13), 0.21 (s, 9H, 3xSi(CH₃)), 0.07 (s, 9H, 3xSi(CH₃)).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 162.7 (C-5), 137.8, 137.2, 136.5 (C-2, C-10, C-11), 119.9 (C-6), 115.8 (C-1), 54.9 (C-7), 48.4, 48.0, 47.9 (C-8, C-9, C-12), 44.0 (C-4), 42.1, 41.8 (C-3, C-13), 0.6 (3xSi(CH₃)), -0.4 (3xSi(CH₃)).

IR (thin film) 3060, 2964, 1640, 1328, 1210 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 333 (M+H⁺), 267 (M-C₅H₆+H⁺), 154, 92.

184

$C_{13}H_{16}O$
 Exact Mass: 188,12
 Mol. Wt.: 188,27
 C, 82.94; H, 8.57; O, 8.50

To a solution of enone **183** (500 mg, 1.5 mmol) in THF (10 mL) was added TBAF.3H₂O (600 mg, 1.90 mmol, 2.5 equiv). The resulting mixture was then stirred at 20°C for 3 h. SiO₂ was then added and the mixture was concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel of the residue (20 cmx2.4 cm, petroleum ether/ether 30:1) afforded 192 mg (68%) of expected ketone **184** as a colorless oil.

R_f 0.38 (20:1 petroleum ether/ether).

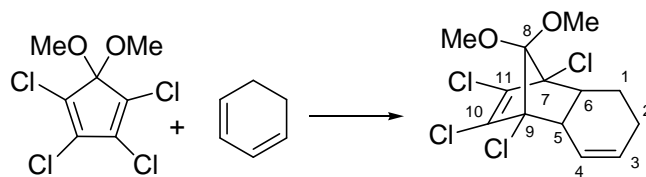
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.19 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 1H, H-10 or H-11), 6.14 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H, H-11 or H-10), 5.79 (ddt, $J = 16.8, 10.0, 6.8$ Hz, 1H, H-2), 5.11-5.05 (m, 2H, 2H-1), 3.10 (br s, 1H, H-9 or H-12), 2.78 (br s, H-12 or H-9), 2.60 (dd, $J = 18.4, 8.4, 6.7$ Hz, 1H, H-5), 2.33-2.19 (m, 4H, H-3, H-5, H-7, H-8), 2.05-2.02 (m, 1H, H-3), 1.91-1.83 (m, 1H, H-4), 1.43-1.41 (m, 1H, H-13), 1.23-1.21 (m, 1H, H-13).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 218.6 (C-6), 138.4 (C-11), 137.4 (C-2), 136.2 (C-10), 116-.7 (C-1), 55.0 (C-7), 49.1 (C-6), 49.0 (C-8), 48.0, 45.5 (C-9, C-12), 44.5, 41.5 (C-13), 38.7 (C-4).

IR (thin film) 3062, 2968, 1734, 1640, 1187 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 206 (M+NH₄⁺), 189 (M+H⁺), 140 (M-C₅H₆+NH₄⁺), 123 (M-C₅H₆+H⁺).

185



185

$C_{13}H_{14}Cl_4O_2$
 Exact Mass: 341,97
 Mol. Wt.: 344,06
 C, 45.38; H, 4.10; Cl, 41.22; O, 9.30

The following sequence was described by Chau *et al. Synth. Commun.* **1991**, 21, 1301-1306.

5,5-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrachlorocyclopentadiene (5.3 mL, 30.3 mmol, 1.0 equiv) and 1,3-cyclohexadiene (2.8 mL, 30.3 mmol, 1.0 equiv) were mixed and heated to reflux overnight at 70°C. The mixture was then cooled to 20°C to afford a crude green oil (10.3 g, 97%) - solidifying upon standing in the fridge- that was used without further purification.

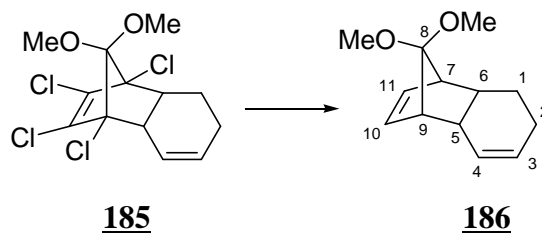
R_f 0.70 (10:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.06-6.00 (m, 1H, H-3), 5.77 (dm, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.08-3.06 (m, 1H, H-5), 2.93 (dt, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H, H-6), 2.02-1.95 (m, 1H, H-2), 1.88-1.78 (m, 2H, H-1, H-2), 1.30-1.20 (m, 1H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 132.1 (C-4), 129.3, 129.1 (C-10, C-11), 122.4 (C-3), 112.2 (C-8), 78.9, 78.6 (C-7, C-9), 52.6, 51.5 (2xOCH₃), 45.9, 45.0 (C-5, C-6), 22.0 (C-3), 19.9 (C-2).

IR (CCl₄) 2948, 2844, 1605, 1455, 1278 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 363-361 (M+NH₄⁺), 306, 271.

186

$C_{13}H_{18}O_2$
 Exact Mass: 206,13
 Mol. Wt.: 206,28
 C, 75.69; H, 8.80; O, 15.51

A solution of the above adduct **185** (4.8 g, 14.0 mmol) in EtOH (85 mL) was refluxed for 1 h. Na (16 g, 0.7 mol, 50 equiv), cut into small pieces, was added over 2 h. The mixture was then refluxed for 2 h. It was then cooled to 0°C and quenched by the addition of ice-water. The volatiles were removed *in vacuo*. Water and CH₂Cl₂ were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (17 cmx2.6 cm, petroleum ether/ether 15:1) afforded 2.30 g (80%) of expected acetal **186** as a yellow oil.

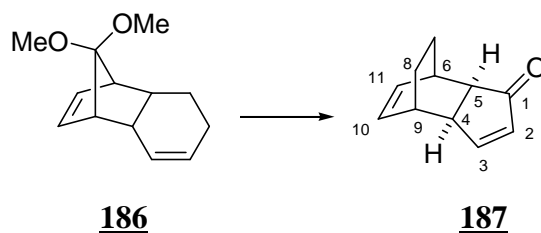
R_f 0.60 (10:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.13-6.10 (m, 1H, H-10 or H-11), 6.08-6.06 (m, 1H, H-11 or H-10), 6.06-6.00 (m, 1H, H-4), 5.78 (ddd, *J* = 9.2, 6.0, 2.8 Hz, 1H, H-3), 3.24 (s, 3H, OCH₃), 3.14 (s, 3H, OCH₃), 2.88-2.86 (m, 2H, H-7, H-9), 2.69-2.67 (m, 1H, H-5), 2.62-2.57 (m, 1H, H-6), 1.92-1.84 (m, 1H, H-2), 1.84-1.74 (m, 1H, H-2), 1.73-1.65 (m, 1H, H-1), 1.08-1.05 (m, 1H, H-1).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 133.8, 132.4 (C-10, C-11), 129.4, 128.8 (C-3, C-4), 118.2 (C-8), 51.7, 49.9, 49.7, 49.4 (C-7, C-9, 2xOCH₃), 37.2, 35.9 (C-5, C-6), 23.8, 23.3 (C-1, C-2).

IR (CCl₄) 3063, 3018, 2828, 1441, 1300, 1197 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 207 (M+H⁺), 175 (M-OCH₃+H⁺).

187

$C_{11}H_{12}O$
 Exact Mass: 160,09
 Mol. Wt.: 160,21
 C, 82.46; H, 7.55; O, 9.99

To a solution of **186** (1.1 g, 5.33 mmol) in THF/H₂O (3:2 mL) was added PTSA (200 mg, 1.07 mmol, 0.2 equiv). The mixture was refluxed for 30 h. It was then cooled to 20°C. Water and CH₂Cl₂ were added. The layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (18 cmx2.8 cm, petroleum ether/ether 8:1) afforded 753 mg (88%) of expected compound **187** as a light yellow oil that turned into a white solid upon standing in the fridge.

R_f 0.33 (10:1 petroleum ether/ether).

Mp: 49-51°C (Litt.²⁴ 51°C)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42 (ddd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H, H-3), 6.14 (ddd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H, H-2), 5.99 (br dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H, H-11), 5.87 (br dd, J = 7.6, 6.8 Hz, 1H, H-10), 2.99-2.93 (m, 2H, H-4, H-6), 2.73-2.71 (m, 1H, H-9), 2.35 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 1H, H-5), 1.65-1.54 (m, 2H, H-7, H-8), 1.45-1.38 (m, 1H, H-8), 1.35-1.29 (m, 1H, H-7).

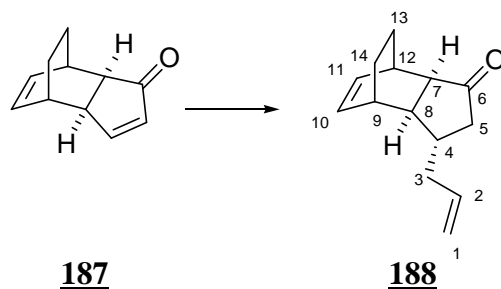
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 211.8 (C-1), 166.3 (C-3), 136.5 (C-2), 131.0, 130.6 (C-10, C-11), 49.2 (C-5), 46.6 (C-4), 33.5 (C-6), 33.4 (C-9), 25.3, 24.0 (C-7, C-8).

IR (CCl₄) 3045, 2943, 2867, 1701 (br), 1579, 1341 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) m/z 178 (M+NH₄⁺), 161 (M+H⁺).

²⁴ Chau *et al. Synth. Commun.* **1991**, 21, 1301-1306.

188



C₁₄H₁₈O
Exact Mass: 202,14
Mol. Wt.: 202,29
C, 83.12; H, 8.97; O, 7.91

The same procedure as the one previously described for ketone **163** was used to prepare **188** using enone **187** (150 mg, 0.94 mmol) in THF (3 mL), LiCl (90 mg, 2.05 mmol, 2.2 equiv), CuBr·Me₂S (423 mg, 2.05 mmol, 2.2 equiv), TMSCl (240 μL, 1.90 mmol, 2.0 equiv) and 1.0 M solution of allylmagnesium bromide in Et₂O (1.90 mL, 1.90 mmol, 2.0 equiv). Flash chromatography on silica gel (18 cmx1.8 cm, petroleum ether/ether 7:1) afforded 106 mg (57%) of expected compound **188** as a light yellow oil in diastereomerically pure form as judged by ¹H-NMR.

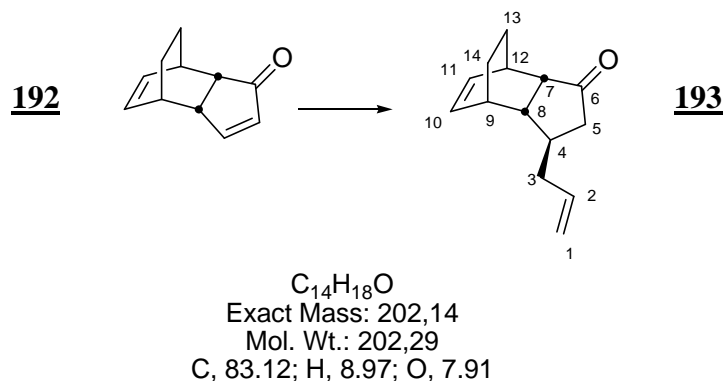
R_f 0.63 (5:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.20-6.19 (m, 2H, H-10, H-11), 5.76 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 7.2 Hz, 1H, H-2), 5.08-5.02 (m, 2H, 2H-1), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.45 (dm, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.30-2.00 (m, 4H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H, H-13, H-14), 1.33-1.20 (m, 2H, H-13, H-14).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 221.1 (C-6), 136.3 (C-2), 133.8, 133.6 (C-10, C-11), 116.5 (C-1), 52.9 (C-7), 46.3 (C-8), 44.6 (C-5), 40.9 (C-3), 38.9 (C-4), 34.2 (C-9), 31.9 (C-12), 24.6, 24.1 (C-13, C-14).

IR (CCl₄) 3075, 3044, 2942, 1732 (br), 1186 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 220 (M+NH₄⁺), 203 (M+H⁺), 161.

193

The starting enone was prepared according to literature procedure : Herz *et al.* *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3519-3521.

The same procedure as the one previously described for ketone was used to prepare **163** using enone **192** (1.0 g, 6.25 mmol) in THF (5 mL), LiCl (585 mg, 13.75 mmol, 2.2 equiv), CuBr·Me₂S (2.8 g, 13.75 mmol, 2.2 equiv), TMSCl (1.60 mL, 12.5 mmol, 2.0 equiv) and 1.0 M solution of allylmagnesium bromide in Et₂O (12.5 mL, 12.5 mmol, 2.0 equiv). The mixture thus obtained was quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution. Ether was added. The layers were separated. The aqueous phase was extracted twice with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. This crude material was then dissolved in a 2:1 THF / 1H aqueous HCl solution and stirred at RT for 30 min. The above described work-up procedure was then repeated. Flash chromatography on silica gel (15 cmx2.7 cm, petroleum ether/ether 10:1) afforded 1.26 g (76%) of expected ketone **193** as a light yellow oil in diastereomerically pure form as judged by ¹H-NMR.

R_f 0.51 (10:1 petroleum ether/ether).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.19-6.15 (m, 2H, H-10, H-11), 5.75 (ddt, *J* = 16.8, 10.0, 7.2 Hz, 1H, H-2), 5.07-5.00 (m, 2H, 2H-1), 2.95-2.93 (m, 1H, H-12), 2.75-2.69 (m, 1H, H-9), 2.43 (dd, *J* = 10.0, 2.9 Hz, 1H, H-7), 2.28-2.22 (m, 1H, H-3), 2.23-2.17 (m, 1H, H-8), 2.15-2.08 (m, 2H, H-3, H-5), 1.91-1.81 (m, 2H, H-4, H-5), 1.52-1.42 (m, 2H, H-13, H-14), 1.32-1.22 (m, 2H, H-13, H-14).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 221.0 (C-6), 136.3 (C-2), 133.8, 133.6 (C-10, C-11), 116.5 (C-1), 53.0 (C-7), 46.4 (C-8), 44.6 (C-5), 41.0 (C-3), 39.0 (C-4), 34.4 (C-9), 32.0 (C-12), 24.6, 24.1 (C-13, C-14).

IR (CCl₄) 3048, 2938, 2906, 2868, 1738, 1264 cm⁻¹.

MS (GC, CI NH₃) *m/z* 220 (M+NH₄⁺), 203 (M+H⁺).

